

PAM
QZ200
1907
R43B

Beiträge
zur
Entstehung der Geschwülste

Zweite Ergänzung
zur „Geschwulstlehre für Ärzte und Studierende“

von

Dr. Hugo Ribbert

ordentlicher Professor der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie
Direktor des pathologischen Institutes in Bonn.

Mit 40 Abbildungen

Die Entstehung des Karzinomes

Bonn

Verlag von Friedrich Cohen

1907

Verlag von Friedrich Cohen in Bonn

Dr. Hugo Ribbert

Professor der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie
Direktor des pathologisch-anatomischen Institutes in Bonn.

Geschwulstlehre

für

Ärzte und Studierende

gr. 8, XLII und 662 Seiten

Mit 596 teils in Farbendruck ausgeführten Abbildungen
und vollständigem Sachregister

Preis: 20 Mk., in Halbfranzband 23 Mk.

Beiträge

zur

Entstehung der Geschwülste

Erste Ergänzung

zur „Geschwulstlehre für Ärzte und Studierende“

Mit 50 Abbildungen

Inhalt:

Einleitung. — Cohnheims Theorie. — Das schrankenlose Wachstum. — Selbst-differenzierung. — Deszendenztheorie und Geschwülste. — Genese der Osteo-sarkome. — Genese des Karzinoms. — Paget-Karzinom. — Embryom und Cystom.
— Neuere Arbeiten. — Therapie. — Zusammenfassung.

Preis Mk. 5.—, in Halbfranzband Mk. 6.50.

Zu beziehen durch alle Buchhandlungen des In- und Auslandes



22900316870

95250

Beiträge
zur
Entstehung der Geschwülste

Zweite Ergänzung
zur „Geschwulstlehre für Ärzte und Studierende“
von

Dr. Hugo Ribbert
ordentlicher Professor der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie
Direktor des pathologischen Institutes in Bonn.

Mit 40 Abbildungen

Die Entstehung des Karzinomes

Bonn
Verlag von Friedrich Cohen
1907

3716

- 10241818

Alle Rechte, namentlich das der Übersetzung, vorbehalten.

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY	
Coll.	we!MOmec
Call	pam
No.	Q7200
	1907
	R436

Inhalt.

	Seite
I. Einleitung	I
II. Allgemeines über das Wachstum der Tumoren	5
III. Erläuterungen zum Wachstum des Karzinoms	II
IV. Neue und frühere histologische Beobachtungen über die Genese des Karzinoms	15
1. Der beginnende Plattenepithelkrebs der Portio	16
2. Beginnende Schleimhautkrebse	24
Anhang: Der Gallertkrebs	37
3. Beginnende Hautkrebse	44
4. Beginnende und kleine Zungenkrebse	61
5. Ausgesprochen prominente, zottige, wenig vorgeschrittene Kar- zinome der Haut, insbesondere der des Präputiums	63
V. Die Entstehung des Karzinoms	65
1. Das Karzinom entsteht durch Wucherung der dem Individuum angehörenden Epithelien	66
2. Das Karzinom entsteht nicht aus normal gebauten Abschnitten epithelialer Organe	68
3. Der Entwicklung des Karzinoms geht die Ausbildung eines noch nicht karzinomatösen Vorstadiums voraus	69
4. Das Zustandekommen der Vorstadien der Karzinome	73
5. Die Entstehung des Karzinoms aus seinen Vorstadien	81
I. Hautkarzinome	86
II. Portiokarzinome	88
III. Schleimhautkarzinome	89
6. Gibt es eine primäre biologische Änderung des Epithels?	94
7. Die Chemie des Karzinoms	97
8. Bemerkungen zur Prophylaxe und Therapie	100
9. Zusammenfassung	101

I. Einleitung.

Bei den Untersuchungen über die Entstehung des Karzinoms wird heute die histologische Beobachtung am menschlichen Material viel zu wenig geschätzt. Es ist freilich bequemer, wie es einzelne tun, sich in mehr oder weniger phantastischen Betrachtungen zu ergehen, als sich durch eingehendes mikroskopisches Studium über das Wachstum und die Anfangsstadien des Krebses Aufklärung über seine Genese zu verschaffen. Dass aber nur auf diesem, wegen der Seltenheit geeigneter Objekte leider nur langsam auszubauenden Wege Resultate zu erzielen sind, habe ich immer wieder betont und durch zahlreiche eigene Arbeiten bewiesen und Borrmann hat es in ebenso mühsamen und zeitraubenden, wie an wichtigen Ergebnissen reichen Untersuchungen ebenfalls gezeigt. Auch W. Petersen darf hier nicht übergangen werden, wenn auch seine Resultate zu den meinigen vielfach in Gegensatz stehen.

Nun sollte man erwarten, dass die einmal festgestellten anatomischen Befunde Beachtung fänden und dass die Theoretiker sich wenigstens die Frage vorlegten, ob denn ihre Erörterungen sich mit den Tatsachen verträgen. Aber weit gefehlt! Viele denken nicht daran, das, was doch nun schon in grösserem Umfange über die Histogenese bekannt ist, zu Rate zu ziehen, es existiert für sie nicht, sie setzen sich einfach darüber hinweg. Wer aber die Histogenese nicht aus eigener Anschauung kennt oder die Resultate anderer vernachlässigt, soll keine Theorien machen. Es fehlt ihm die Grundlage und die Berechtigung. Fertige Karzinome lassen keine brauchbaren Anschauungen gewinnen.

Freilich, es stünde nicht gut um solche Theorien, wenn ihre Verfasser die Tatsachen folgerichtig verwerteten. Manche Spekulation würde, wie ich in meiner Abhandlung über die Entstehung des Kar-

zinoms¹⁾ bereits auseinandersetzte, unmöglich werden. Die Parasitenlehre und die in verschiedenen Formen auftretenden Vorstellungen von dem Hineingelangen fremder d. h. von gleichartigen oder anderen Lebewesen stammender Zellen in den Körper und ihre zur Geschwulst führende Wucherung in ihm verträgt sich nicht mit den Ergebnissen der Histogenese. Auch andere Theorien werden durch sie gestürzt.

Nur derjenige also kann zu sicheren Vorstellungen über die Genese des Karzinoms gelangen, der sich auf die mikroskopisch eingehend untersuchten Anfangsstadien stützt. Das ist eigentlich selbstverständlich und es ist auffallend, dass nur so wenige diesen Weg betreten haben. Aber es erklärt sich daraus, dass beginnende Karzinome schwer zu beschaffen sind. Für um so wichtiger halte ich es, meine eigenen Erfahrungen, wie es in dieser Abhandlung geschehen soll, ausführlich mitzuteilen und aus ihnen Schlüsse zu ziehen.

Nun gibt es ausser der Histogenese menschlicher Krebse noch einen anderen Weg, der einigen Erfolg verspricht. Das ist die Untersuchung der bei Tieren vorkommenden epithelialen Tumoren. Sind die beiderseitigen Geschwülste auch, wie ich früher²⁾ ausgeführt habe, nicht in allen Punkten identisch, darf man sogar sagen, dass keine tierische Neubildung mit der entsprechenden menschlichen genau übereinstimmt, so kann man doch daran festhalten, dass man sie mit ihnen vergleichen darf und dass ihre Histogenese gewiss auch für die Entstehung der menschlichen Krebse Bedeutung haben muss. Wenn man nur bei ihnen die Anfangsstadien häufiger als beim Menschen zu sehen bekäme! Aber die Schwierigkeiten sind bei ihnen mindestens ebenso gross. Und selbst wenn es gelingen sollte, ihre Histogenese aufzuklären, so müsste auch dann die Entstehung des menschlichen Karzinoms noch für sich nachgeprüft werden. Denn so übereinstimmend sind die Tumoren nicht, dass nun das, was für den einen gilt, ohne weiteres auf den anderen übertragen werden könnte.

So lange aber die histogenetischen Untersuchungen tierischer Tumoren noch nicht weiter gediehen sind, wird man aus ihnen vorwiegend gewisse allgemeine biologische Erfahrungen ableiten, die sich am Menschen weniger gut gewinnen lassen. Ich denke an die weitgehende Transplantierbarkeit und die für die Mäusetumoren nachgewiesene Möglichkeit der Immunisierung. Aber aus diesen Ergebnissen lässt sich die Histogenese nicht ableiten, sie muss also unter allen Umständen für sich untersucht werden.

¹⁾ Bonn, Cohen 1906. 2. Aufl.

²⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1906.

Das würde natürlich erst recht dann der Fall sein, wenn wirklich, wie es Williams (Transaction of the pathol. soc. of London 1907) auseinandergesetzt hat, die epithelialen Tumoren der Mäuse überhaupt keine echten Geschwülste, sondern, wie die Kōkzidienwucherungen der Leber des Kaninchens, infektiöse Produkte wären. Ich habe selbst keine ausreichende Erfahrung, aber die eingehenden Schilderungen der Neubildungen der Mäuse (von Apolant u. a.) sprechen für den Tumorcharakter.

Nun kann man ferner daran denken, die Untersuchungen über die Histogenese durch das Experiment überflüssig zu machen. Aber auch dieser Weg könnte nicht alles leisten. Denn man müsste die Entstehung des menschlichen Krebses auch dann gesondert studieren, wenn es gelänge das Karzinom (und andere Neubildungen epithelialer Natur) am Tiere auf irgend eine Weise hervorzurufen. Die Gleichheit der beiderseitigen Geschwülste dürfte ja nicht ohne weiteres vorausgesetzt werden.

Indessen ist es, wie ich schon hervorhob (l. c.), zum mindesten äusserst unwahrscheinlich, meiner Ansicht nach überhaupt nicht mit Sicherheit möglich, auf experimentellem Wege Krebse zu erzeugen, die den menschlichen entsprechen. Wenn die Tiere von sich aus keine Karzinome wachsen lassen, die den menschlichen ganz gleich sind, also z. B. keine typischen Plattenepithel- und Mammakarzinome, dann können sie selbstverständlich durch das Experiment nicht dazu gebracht werden. Man würde höchstens die beim Tiere spontan gefundenen Neubildungen künstlich erzeugen können und auch das ist kaum denkbar.

Denn die Tumoren, insbesondere das Karzinom des Menschen und der Tiere, entstehen unter Bedingungen, die, wie ich auseinanderzusetzen werde, viel zu kompliziert sind, als dass wir sie nachahmen könnten. Daher ist der Versuch aussichtslos.

Wir müssen demnach, um es zu wiederholen, unter allen Umständen die histogenetischen Studien zur Grundlage machen. Was sich aus ihnen ergibt, habe ich an vielen Stellen zuletzt in meiner Abhandlung „Die Entstehung des Karzinoms“¹⁾ und in meinen Beiträgen²⁾ zur Entstehung der Geschwülste auseinandergesetzt. Aber ich verkenne keinen Augenblick, dass ich mit meiner Anschauung über die Genese des Karzinoms noch nicht durchgedrungen bin, dass ich vielmehr bisher nur mit meiner allerdings

¹⁾ Bonn, Cohen 1906. 2. Aufl.

²⁾ Bonn, Cohen 1906. Nachtrag zur Geschwulstlehre.

für das Verständnis der Tumoren grundlegenden Lehre vom Wachstum Erfolg gehabt habe und nur hier und da noch auf Widerstand stosse.

Deshalb bin ich genötigt, immer aufs neue Tatsachen beizubringen, bis meine Auffassung sich durchgesetzt hat. Das soll die nächste Aufgabe dieser Abhandlung sein, in der ich sodann auch das bereits Bekannte zum Vergleich heranziehe, um schliesslich in einem zusammenfassenden Kapitel das Resultat zu ziehen.

Da meine Untersuchungen über das Karzinom zahlreich und an verschiedenen Orten erschienen sind, gebe ich hier eine Übersicht mit kurzer Inhaltsangabe. Die erste Arbeit betraf die als Parasiten gedeuteten Einschlüsse in den Epithelien (Deutsche med. Wochenschr. 1891 S. 1179), eine zweite über denselben Gegenstand erschien 1894 (ib. Nr. 15). Im selben Jahre (Virchows Archiv 135) folgte die erste histogenetische Untersuchung „Beiträge zur Histogenese des Karzinomes“ in der ich auf die Bedeutung der subepithelialen Entzündung hinwies, und ziemlich gleichzeitig die zweite „Weitere Beobachtungen über die Histogenese des Karzinoms“ (Zentralbl. f. pathol. Anatomie S. 697). Sie betraf einen beginnenden Magenkrebs. Ebenfalls in demselben Jahre erschien eine Abhandlung „Karzinom und Tuberkulose“. Im Jahre 1895 in Virchows Archiv Bd. 141 publizierte ich die Mitteilung „Über die Histogenese und das Wachstum des Karzinoms“, in der ich zum erstenmal nachdrücklich auf das Ausschierauswachsen hinwies. Angaben über das Karzinom sind auch enthalten in dem Aufsatz „Über die Entstehung der Geschwülste“ (Deutsche med. Wochenschrift 1895). Das Wachstum besprach ich ferner in dem Artikel „Bemerkungen zu einem Fall von primärem Lungenkarzinom“ (ib. 1896 Nr. 11) und in der Monographie „Das pathologische Wachstum“ (Bonn, Cohen 1896). Dann folgte die Arbeit „Über Rückbildung an Zellen und Geweben und über die Entstehung der Geschwülste“ (Bibl. med. C.-H. 9). In ihr brachte ich viele Beispiele für das Ausschierauswachsen. Diese Abhandlung und die in Virchows Archiv Bd. 141 sind die Grundlagen für alle späteren Arbeiten über das Wachstum des Karzinoms, wie sie von Petersen, vor allem von Borrmann u. a. verfasst wurden. Alle bauten sich auf den von mir festgelegten Gesichtspunkten auf. Im Jahre 1898 publizierte ich eine Abhandlung „Zur Geschwulstfrage“ (Münch. med. Wochenschr. Nr. 25), in der besonders vom Karzinom die Rede ist, und 1901 die Mitteilung „Über die parasitäre Natur des Karzinoms“ (Deutsche med. Wochenschr. Nr. 47). Inzwischen waren erschienen mein Lehrbuch der pathologischen Histologie (I. Aufl. 1896 und II. Aufl. 1901) und der allgemeinen Pathologie (I. Aufl. 1901, II. Aufl. 1905). In beiden gab ich eine Übersicht über meine Karzinomstudien mit vielen Abbildungen. Sodann erschien meine „Geschwulstlehre“, in der ich mich u. a. sehr eingehend über Genese und Wachstum des Karzinoms verbreitete und viele neue Beobachtungen verwertete. An sie schlossen sich als eine Ergänzung an „Beiträge zur Entstehung der Geschwülste“ (1905), in denen ich eingehend das beginnende Magenkarzinom und den Pagetkrebs behandelte. Im Jahre 1905 veröffentlichte ich die kleine Monographie „Die Entstehung des Karzinoms“ (II. Aufl. 1906), im Jahre 1906 den Aufsatz „Zur Kenntnis des Karzinoms“ (Deutsche med. Wochenschr. Nr. 40) und endlich 1907 den Artikel „Menschliche Zellen als Parasiten“ (ib. Nr. 9), in dem ich besonders auf das selbständige Wachstum der Krebsepithelien hinwies.

Vor Erörterung des eigentlichen Themas sollen aber noch einige allgemeine Auseinandersetzungen über das Wachstum der Tumoren überhaupt und des Karzinoms im speziellen gegeben werden.

II. Allgemeines über das Wachstum der Tumoren.

Seit vielen Jahren habe ich den Satz aufgestellt und begründet, dass alle Tumoren aus sich heraus, d. h. nur unter Vermehrung der schon zu ihnen gehörenden Zellen wachsen. Das ist ein für das Verständnis der Geschwülste fundamentaler Satz.

Aber trotzdem ich sehr häufig und eingehend darauf eingegangen bin, herrscht doch noch bei vielen, die sich mit der Untersuchung von Neubildungen abgeben, eine mehr oder weniger weitgehende Unklarheit über das, was mit der Erkenntnis des Ausschiherauswachsens der Tumoren gewonnen ist. Ich muss deshalb immer wieder darauf zurückkommen.

Es sind zwei Punkte, die ich hier herausheben will.

1. Das Ausschiherauswachsen der Geschwülste macht es unmöglich, aus dem Zusammenhang ihrer Gewebe mit der Nachbarschaft einen Schluss auf ein Hervorgehen aus diesen oder jenen Zellen zu ziehen. Damit wird freilich eine bequeme Untersuchungsmethode hinfällig. Trug man früher kein Bedenken anzunehmen, dass ein Tumor aus Elementen hervorgegangen sei, an die er anstiess, in die er scheinbar überging, so ist das heute nicht mehr erlaubt. Man darf nicht mehr sagen, dass eine Geschwulst des Hodens von dessen Kanälchen ausging, weil sie mit ihnen in Berührung ist, oder eine solche der Niere aus Harnkanälchen, weil sie ihnen benachbart ist und scheinbar kontinuierlich mit ihnen in Verbindung steht. So viel habe ich ja erreicht, dass diese alte falsche Schlussfolgerung in der überwiegenden Zahl der Fälle nicht mehr als berechtigt anerkannt wird, meiner Auffassung wird von den meisten Seiten zugestimmt. Aber es erscheinen doch immer noch Arbeiten, die von der gegenteiligen Ansicht ausgehen, teils weil der Verf. sich von dem lange geübten Verfahren nicht losmachen konnte; teils weil er sich die Frage überhaupt nicht vorlegt. Es wird ja in Geschwulstfragen hier und da noch recht

gedankenlos gearbeitet. Das alte Schema wird weiter gehandhabt, als wäre nie ein Einwand dagegen erhoben worden. Ich könnte leicht charakteristische Beispiele anführen, aber ich verzichte darauf und verweise nur auf das, was ich in meinen Beiträgen zur Entstehung angeführt habe¹⁾.

Die meisten Fehler werden naturgemäss bei denjenigen Tumoren gemacht, die ihre Abkunft nicht ohne weiteres verraten, deren Struktur also keinen sicheren Schluss auf den Charakter der sie zusammensetzenden Gewebe zulässt. Auch bei ihnen möchte man doch gern zum Ziele kommen und da andere Anhaltspunkte im Stiche lassen, so untersucht man die Randpartien und sieht zu, ob die Tumorzellen in anstossende bekannte Zellen übergehen. Und da nun die Verhältnisse, zumal in schlecht gehärteten und gefärbten Präparaten nicht immer leicht übersichtlich sind, z. B. besonders dann, wenn die Geschwulstelemente infiltrierend in normale Gewebe hineindringen und sich mit ihren Zellen mischen, so wird man bald hier bald dort auf unklare Bilder stossen, die nun im Sinne eines Hervorgehens, eines genetischen Zusammenhanges gedeutet werden. Gute Härtung und Färbung liesse hier manchen Irrtum vermeiden. Für besonders ungünstig halte ich die Härtung in Formol-Müller, in dieser Flüssigkeit werden alle Strukturen verwaschen.

Besonders gern hat man immer wieder Beziehungen der Tumorzellen zu Endothelien hervorgesucht und aus ihnen, d. h. aus den vermeintlichen Übergängen den soviel (s. meine Geschwulstlehre

¹⁾ Ich kann mir indessen nicht versagen, auf eine neuere Arbeit kurz hinzuweisen. In meinen Beiträgen zur Entstehung der Geschwülste habe ich eingehend gezeigt, dass auch die Osteosarkome nur aus sich heraus wachsen. Dagegen hat Marullaz, ein Schüler v. Recklinghausens, Einspruch erhoben (Zieglers Beiträge Bd. 40). Die Arbeit ist ein charakteristisches Beispiel dafür, wie die Brille der alten Anschauung den Beobachter täuscht. Wenn irgend etwas aus der Beschreibung und den Figuren entnommen werden kann, so ist es das Gegenteil von einer Beteiligung des Periostes an dem Wachstum der Sarkome. Tumor- und Periostgewebe sind überall deutlich unterschieden, sie gehen nicht allmählich ineinander über. Wo die Grenze nicht linear ist, handelt es sich um ein in das Periost erfolgendes infiltrierendes Vordringen der Tumorzellen. Um die deutliche Differenz der verschiedenen Gewebe zu erklären, muss dann Marullaz auch zu einem gezwungenen Ausweg greifen. Er nimmt eine Umwandlung der an das Sarkom angrenzenden Periostschichten in toto an. Aber aus der Fig. 3 ergibt sich, dass diese vermeintlich in toto umgewandelte Schicht bereits Tumorgewebe ist, das sich lediglich, weil es erst vor kurzem entstanden ist und aus den älteren Geschwulsteilen heraus dorthin wuchs, von diesen unterscheidet. Der dunkle Saum zwischen B u. C ist der undeutliche Rest irgend einer Lamelle, die von dem Tumorgewebe durchwuchert wurde.

und die Beiträge) missbrauchten Begriff des Endothelioms abgeleitet bzw. gestützt. Aber ausser bei dem an den Hirnhäuten vorkommenden Neubildungen ist dieser Name kaum irgendwo berechtigt, am allerwenigsten aber da, wo man ihn einem Tumor deshalb beilegte, weil man glaubte, dass in ihm enthaltene Zellstränge in endotheliale Kanäle „übergingen“. Denn diese Übergänge gibt es nicht. Einmal nämlich werden sie dadurch vorgetauscht, dass die am Rande von Geschwülsten verlaufenden mit Sicherheit als solche erkennbaren Endothelien unter dem Einfluss des Tumors, der manchmal hyperämie- und entzündungserregend wirkt, anschwellen und den Zellen der Neubildung ähnlich werden. Zweitens aber, weil ein prinzipieller Fehler dadurch gemacht wird, dass mit Zellen ausgekleidete Kanäle, die im Tumor liegen, also zu dessen Bestandteilen gehören, für Lymphbahnen angesprochen werden und weil man dann meint, dass andere mit ihnen zusammenhängende Zellgebilde endothelialer Natur sein müssten. So war es z. B. mit den bekannten vielgestaltigen Parotistumoren. Man sah in ihnen die drüsenähnlichen, manchmal mit Plattenepithel kombinierten Zellzüge, an deren epithelialer Natur wir heute nicht mehr zweifeln und stellte fest, dass sie in kanalförmige Bildungen übergingen, die mit platten Zellen ausgekleidet waren und die man deshalb für Lymphbahnen hielt. So schloss man dann, jene epithelialen Bildungen seien epithelialer Abkunft. Aber man bedachte nicht, dass ja die vermeintlichen Lymphbahnen auch dem Tumor angehörten und dass man daher auch sie zu erklären genötigt war, dass man mit ihnen nicht wie mit den im normalen Gewebe vorkommenden Lymphgefässen rechnen durfte. Es sind denn auch keine Lymphbahnen, sondern epitheliale Zellstränge deren Zellen zunächst, wie bei regenerativen Prozessen als platte, endothelähnliche Elemente wachsen und erst später in die kubischen Epithelien übergehen. Manchmal mag es sich auch um Druckkompression durch das zunehmende Interstitium handeln (vergl. meine Geschwulstlehre).

Ich habe das Beispiel der Endothelien etwas eingehender in die Erinnerung gerufen, weil es besonders charakteristisch ist und weil aus ihm so viele Irrtümer entstehen. Andere liessen sich leicht anreihen. Aber ich will es nicht tun. Es kam mir vor allem darauf an, wieder einmal hervorzuheben, dass eine Ableitung schwer verständlicher Tumoren aus den scheinbaren Zusammenhängen mit anstossenden Geweben unerlaubt ist, dass sie einen prinzipiellen Fehler darstellt. Damit verliert man nun freilich zuweilen jede Möglichkeit einen unklaren Tumor genetisch aufzuklären und das ist

gewiss eine unangenehme Folge des Ausschüßherauswachsens der Tumoren. Aber sie greift doch nur selten Platz, denn bei den meisten Geschwülsten können wir aus der Struktur einen sicheren Schluss auf ihre Abkunft ziehen. Auf der anderen Seite aber gewinnen wir auf Grund des Wachstums der Neubildungen aus eigenen Mitteln ein überraschendes Verständnis der Ausbreitung und der Genese der Geschwülste. Die Tumoren breiten sich nur dadurch aus, dass ihre Zellen sich vermehren und die angrenzenden Teile durch Verdrängung oder Infiltration vernichten. Sie stellen also selbständige Gebilde dar, die lediglich im Körper, nicht aber, sobald sie über die ersten Stadien ihrer Genese hinaus sind, aus ihm herauswachsen, sie verhalten sich ähnlich wie Parasiten, die von aussen eindringen. Das habe ich vor kurzem (Deutsche med. Woch. 1907 Nr. 9) näher ausgeführt.

Diese Auffassung ist für jeden leicht verständlich. Die Beziehungen der Neubildung zur Umgebung sind ohne weiteres gegeben. Ganz anders ist es dagegen bei den alten Vorstellungen.

Man nahm an und tut es hier und da noch, dass Zellen, die der Geschwulst benachbart sind, aber nicht von Anfang an zu ihr gehörten, unter Wucherung in sie übergehen, an ihrer Vergrößerung teilnehmen könnten. Wie sollte das möglich sein? Man müsste sich denken, dass die Tumorelemente durch eine Art Infektion auf die angrenzenden Teile wirkten und deren Zellen zum Mitwuchern veranlassten. Freilich nur die Zellen gleicher Art, denn dass auch andere so beeinflusst werden könnten, nimmt heute noch kaum jemand an. Aber welche geheimnisvolle Wirkung schreibt man auch dann den Geschwulststellen zu! Wie sollen sie völlig unbeteiligte Gebilde zwingen sich ihnen anzuschliessen? Man gehe nur der Sache einmal auf den Grund und man wird sich bald überzeugen, dass die alte Lehre unhaltbar ist.

Nun hat man aber wohl auch daran gedacht, dass die Nachbarzellen nicht durch den Einfluss der Neubildung zur Teilnahme angeregt würden, sondern dass sie deshalb wucherten, weil das Agens, das nach der vielfach verbreiteten Theorie durch Reizung den Tumor erzeugte, nun immer wieder am Rande sich auf die angrenzenden Zellen in gleichem Sinne wie im Anfang geltend mache. Aber wie sollte auch das geschehen können! Was für ein merkwürdiges Agens müsste das sein, das immer dem Tumor vorausginge und jene Wirkung entfaltete. Allerdings wer echte Parasiten annimmt, wird in dieser Vorstellung keine Schwierigkeit finden. Aber diese parasitäre Theorie ist doch wohl beseitigt und gerade diejenigen, die an dem Hinzutreten

von Nachbarzellen festhalten, gehören meist nicht zu ihren Anhängern. Und andererseits lehnen die Vertreter der Krebsparasiten die Teilnahme benachbarter Zellen gewöhnlich ab. Denn nach ihrer Ansicht handelt es sich ja um intrazelluläre Schmarotzer, welche nur die einmal befallenen Elemente und ihre direkten Abkömmlinge zur Geschwulstproliferation reizen sollen. Gerade sie betonen also das Aussichherauswachsen.

Wenn man aber an der peripheren Wirkung des Wachstumsreizes festhalten wollte, so würde man das doch wohl nur im Bereich des primären Tumors tun. Denn wie sollte der Reiz auch in der Umgebung der Metastasen vorhanden sein können oder gar in der Peripherie der durch Transplantation in anderen Individuen erzeugten Geschwülste? Vielleicht sagt man, dass man daran auch nicht denke, die alte Anschauung gelte nur für die primären Tumoren. Aber dann mache man sich doch klar, wie überflüssig sie ist. Wenn alle die Metastasen, wie sie es ja unzweifelhaft tun, nur aus eigenem Vermögen wachsen, weshalb soll es dann die primäre Neubildung nicht auch tun? Es unterliegt ja doch nicht dem geringsten Zweifel, dass auch in ihr die Tumorzellen selbst sehr lebhaft proliferieren und dass daraus die Volumenzunahme der Geschwulst völlig befriedigend erklärt werden kann. Wozu also noch das angenommene Wachstum, dem doch unter allen Umständen nur ein geringer Anteil zukäme?

2. Aber das Aussichherauswachsen ergibt nicht nur ein überraschend einfaches Verständnis der Geschwulstausbreitung, sondern auch seiner Genese. Wenn die Neubildung nur aus eigenen Mitteln wächst, so wird sie das nicht nur in dem zufälligen Zeitpunkt tun, in dem wir sie untersuchen, sondern zu allen Zeiten bis auf ihren ersten Anfang. Das heisst mit anderen Worten, die Geschwulst kam dadurch zustande, dass gewisse Zellen unabhängig von der Einfügung in die Umgebung, in den ganzen Organismus, für sich selbständig zu wachsen begannen und die Nachbarschaft je nachdem expansiv oder infiltrierend vernichteten. Diese Unabhängigkeit aber kann in konsequenter Rückwärtsverfolgung des Aussichherauswachsens nur durch eine Trennung aus dem physiologischen Verbande, durch eine Ausschaltung zustande kommen.

Dieser Anschauung steht freilich noch eine andere gegenüber, die annimmt, dass gewisse Zellen entweder zu einem auf sie zunächst beschränkten Wachstum gereizt wurden oder dass sie aus unbekannten Gründen ihren normalen Charakter verloren, eine abnorm gesteigerte Wachstumsenergie bekamen, deshalb zu Tumoren würden und anstossende Elemente zum Mitwachsen zwängen. Ich komme in

einem späteren Abschnitt auf diese Fragen zurück, hier sei nur hervorgehoben erstens, dass wir für die primäre Ausschaltung von Zellen und eine daraus hervorgehende Geschwulstbildung sichere Grundlagen haben, die von keiner Seite bezweifelt werden, ich erinnere an das Zustandekommen der multiplen Chondrome und Exostosen, des Chordoms, der Angiome, der Dermoide und Cholesteatome, der Hypernephrome, der Embryome und Teratome usw., zweitens, dass nichts in dem biologischen und anatomischen Verhalten der Tumoren auf die angenommene biologische Umwandlung bezogen werden muss, da alle Befunde auch als sekundär entstandene Eigentümlichkeiten der fertigen und wachsenden Neubildungen angesehen werden können, drittens, dass eine Erklärung der behaupteten grundlegenden biologischen Metamorphose der Zellen nicht gegeben werden konnte und auf unüberwindliche Schwierigkeiten stösst.

Die Ausschaltung von Gewebekeimen ist dagegen leicht verständlich und nur das muss durch die fernere Forschung festgestellt werden, wie denn in den einzelnen Fällen die Trennung aus dem Verbande vor sich geht, welche Wachstumsvorgänge — denn auf sie geht die Ausschaltung immer zurück — daran beteiligt sind und wie weiterhin die Keime einerseits und die aus der Beschaffenheit der Umgebung und des ganzen Körpers sich ergebenden Wachstumsbedingungen andererseits beschaffen sind, wenn die proliferierenden Zellen bald diesen bald jenen, bald einen gutartigen, bald einen bösartigen Tumor liefern.

Unter allen Umständen aber erklärt die von mir vertretene Auffassung der Geschwülste alle Erscheinungen in so klarer und übersichtlicher Weise, dass mir ein ablehnendes Verhalten unverständlich ist. Statt der verschwommenen Vorstellung von der Anregung des Wachstums durch Reize oder durch biologische Umwandlungen der Zellen haben wir es zu tun mit der durch zahlreiche Beispiele bekannten Ausschaltung von Keimen und ihrer selbstverständlichen Proliferation. Statt der unbegreiflichen und durch meine Untersuchungen grösstenteils bereits verdrängten Ansicht von dem Hinzutritt angrenzender, in Wucherung versetzten Zellen zum Tumor rechnen wir ausschliesslich mit dem Aussichherauswachsen der Geschwülste, mit einem Vorgang, der, durchaus analog dem Wachstum echter Parasiten, nach keiner Richtung die geringsten Schwierigkeiten bietet, vielmehr die Ausbreitung der Neubildung die Metastasierung und die Transplantation allein verständlich macht.

Die Aufgabe.

Den Untersuchungen über die Karzinomgenese kann danach folgende Aufgabe gestellt werden: Es kommt darauf an, zu zeigen, wie Epithelkeime aus dem normalen Zusammenhange getrennt und dadurch von der Umgebung bis auf die Ernährung unabhängig werden, so dass sie nun als selbständige Gebilde dauernd weiterwachsen.

III. Erläuterungen zum Wachstum des Karzinoms.

Alle Geschwülste wachsen nur aus sich heraus. Das gilt selbstverständlich auch für das Karzinom, aber uneingeschränkt doch nur dann, wenn der Tumor voll entwickelt ist. Denn in seinen früheren Stadien bietet er einige eigenartige, gesondert zu besprechende Verhältnisse, denen wir bei keiner anderen Geschwulst begegnen.

Wir lassen den Krebs so entstehen, dass aus irgend welchen epithelialen Lagen eine wurzelförmige Sprossenbildung in das Bindegewebe hinein erfolgt. Uneinig sind wir nur über die Veranlassung zu diesem Wachstum.

Während also bei allen anderen Tumoren irgend ein ausgeschalteter Keim als Ganzes zur Neubildung heranwächst, wird das Karzinom, zum mindesten in dem grössten Teile der Fälle, zumal auf der Haut und auf den Schleimhäuten, nur durch Wucherung eines Teiles der Epithelien gebildet, aus denen es herauswuchert. Das liegt ja schon in der wurzelförmigen Sprossung. Denn nur gerade die Zellen, die den Fortsatz in das Bindegewebe hinein erzeugen, nicht die darüber und die daneben liegenden, sind an der Karzinomgenese beteiligt oder die anderen spielen doch nur eine nebensächliche Rolle in dem Sinne, dass sie zwar auch durch Vermehrung und damit durch Verdickung des ganzen Epithellagers an dem ganzen Wucherungsprozess teilnehmen, selbst aber nicht unter das alte Niveau nach abwärts vordringen.

Das Tiefenwachstum geht nun selten allein an einer eng umschriebenen Stelle vor sich, während die Nachbarschaft zunächst

unverändert bliebe. Das ist zwar möglich, meist aber entwickelt sich das Karzinom in einem grösserem Gebiet an mehreren einzelnen Punkten. Das habe ich anfänglich in Übertreibung des oben genannten Satzes nicht genügend auseinandergehalten. Ich meinte damals, der Krebs wüchse schon von seinen ersten Anfängen an ganz ausschliesslich von einem Punkte aus nur aus sich heraus. Das war ein Irrtum. Denn innerhalb eines grösseren z. B. einen Quadratmillimeter bis einen Quadratzentimeter grossen Bezirkes kann die Krebsgenese an vielen Orten, in einigen oder auch an allen Leisten, bezw. Zapfen einsetzen, an allen kann also das Aussprossen in die Binde substanz zutage treten. Dann erzeugt sich die Neubildung nicht aus einem kleinsten, sondern aus vielen einzelnen, für sich selbständigen Anfängen.

Unter diesen Umständen kann dann der Satz, dass alle Geschwülste, also auch der Krebs nur aus sich herauswachsen, eine Einschränkung erfahren. Stellen wir uns nämlich vor, dass eine der Entwicklungstätten, vielleicht die am meisten median gelegene, zuerst deutlich wird und rascher fortschreitet, so kann aus ihr schon ein ausgebildetes Karzinom geworden sein, während die anderen eben erst einsetzen und langsamer zur Tieferwucherung fortschreiten. Allmählich aber werden diese auch krebsige Bildungen zustande kommen lassen, die sich dann bei weiterer Vergrösserung dem ersten entstandenen Tumor anschliessen, mit ihm verschmelzen. Dieser wächst dann also nicht mehr nur aus sich heraus, er wird auch grösser durch die in seiner Umgebung unabhängig von ihm gewachsenen jüngeren Karzinome. Das kann, wenn das Ursprungsgebiet gross genug ist, eine Zeitlang so fortgehen. Wir brauchen uns nur vorzustellen, dass von der am weitesten vorgeschrittenen Mitte aus die Krebsgenese allmählich in die Umgebung abklingt, so dass die am Rande des Bezirkes liegenden Epithelleisten erst spät auch zur krebsigen Wucherung übergehen. Bis dahin also wird das mediane Karzinom dauernd auch durch Hinzutreten für sich gebildeten Krebsgewebes grösser.

Ist aber schliesslich der ganze Bezirk von Karzinom eingenommen, so wird der aus vielen einzelnen Teilen aufgebaute, jetzt aber eine einheitliche Masse darstellende Tumor nur noch aus sich herauswachsen. Wie das vor sich geht, erörtere ich hier nicht und verweise nur auf meine Geschwulstlehre und auf Borrmanns Arbeiten. Aber auf eins möchte ich wenigstens hinweisen, was ich dort besonders eingehend besprach. Wenn nämlich der Tumor nun nur noch aus sich herauswächst, so braucht er deshalb doch nicht not-

wendig an seinem Rande den kontinuierlichen Zusammenhang mit der normalen Haut zu verlieren. Wenn nämlich die periphersten Krebsstränge nicht wie sie es so gern tun, unter die benachbarte Haut wachsen und sie dann von unten her durch Druck und Eindringen vernichten, sondern wenn sie ausschliesslich nach abwärts wuchern und sich ungleich in sich vergrössern und vermehren, so kann die Epidermisdecke, aus der die Zapfen herausprossen, noch lange Zeit kontinuierlich in die benachbarte normale Epidermis übergehen, wie sie es von Anfang an getan hat. Ich verweise auf die unten folgenden Schilderungen kleiner Hautkarzinome. Diese Art des Krebswachstums ist manchmal sehr ausgedehnt. Die angrenzenden Epithelien werden dann nur durch Druck beiseite gedrängt, aber freilich auch in wechselndem Grade aus ihrer Lage verschoben (Fig. 470, 471, 478 meiner Geschwulstlehre).

Auf die eben beschriebene Weise erfährt also der Satz, dass alle Geschwülste nur aus sich herauswachsen, eine kleine Einschränkung. Es gibt aber dafür noch eine weitere Möglichkeit.

Wir sagten, dass die Krebsgenese meist in einem umschriebenen Bezirke abläuft, der allerdings eine wechselnde Grösse haben kann. Nun ist es aber auch denkbar, dass die Bedingungen, die zu dem Einsprossen des Epithels führen und die ich, wie ich wiederum auseinanderzusetzen werde, in dem Verhalten des Bindegewebes finde, eine weitere Ausbreitung erfahren, also über das ursprünglich in Betracht kommende Gebiet sich hinaus fortsetzen. Präziser ausgedrückt, es ist möglich, dass die zellige Umwandlung der Binde substanz, auf die ich hinweise, erst allmählich und auf relativ lange Strecken in die Nachbarschaft abklingt und ohne scharfe Grenze aufhört. Dann kann in den mittleren Abschnitten, in dem eigentlichen eventuell auch aus vielen einzelnen Stellen zusammengeflossenen Entstehungsgebiete bereits ein grosses Karzinom entwickelt sein, während in den angrenzenden Abschnitten sich zunächst nur eine Verlängerung von Epithelzapfen und eine entsprechende Erhöhung der zellreichen Bindegewebepapillen findet, Veränderungen die sich nach aussen nach und nach verlieren. Kommt es nun in ihrem Bereich, ähnlich wie schon in dem eigentlichen Krebsgebiet auch zu einem Wurzeltreiben einzelner Zapfen, so werden auch hier kleine Karzinome entstehen, die mit dem bereits vorhandenen konfluieren können.

Aber diese Vorgänge sind im ganzen nicht häufig. Was wir in den an ein Karzinom angrenzenden Gebieten an Bindegewebswucherung und Epithelwachstum sehen, hat meist mit der Krebsgenese nichts zu tun. Es sind entzündliche Prozesse, wie sie von dem

zerfallenden Tumor durch Resorption oder Diffusion schädlicher Stoffe angeregt werden. Sie geben aber leicht zu Verwechslungen mit echter Karzinomentwicklung Veranlassung.

In beiden hier besprochenen Fällen, zumal aber in dem ersten, kann also das Ausschiherauswachsen des Karzinoms eine kleine Einschränkung erfahren.

Aber wird dadurch meine Auffassung von dem Wachstum in prinzipieller Weise beeinflusst? Durchaus nicht. Denn die Bedeutung des Ausschiherauswachsens liegt in folgenden beiden Punkten.

1. Wenn die Tumoren nur durch Wucherung der in ihnen bereits enthaltenen Elemente an Umfang zunehmen, so liegt darin ein massgebender Grund für die Annahme, dass sie ursprünglich aus Keimen entstanden, die genau so aus dem physiologischen Verbande ausgeschaltet waren, wie es später die fertigen Tumoren sind. Denn es ist nicht einzusehen, wann etwa, wenn wir die Neubildung bis zum Anfang zurückverfolgen, dieses Ausschiherauswachsen nicht mehr nachzuweisen sein sollte. Es muss vielmehr auch schon im Beginn vorhanden gewesen sein. Nun ist das für einzelne Karzinome auch insofern klar, als sie, wie Borrmann zeigte, unzweifelhaft aus abgesprengten Epithelkeimen entstehen. Bei den anderen Hautkarzinomen erfolgt aber die Absprengung erst während der einleitenden Wachstumsvorgänge und der Krebs ist gegeben, wenn das wuchernde Epithel seinen physiologischen Zusammenhang eingebüsst hat. Ob nun diese Art der Ausschaltung an einer oder an vielen Stellen geschieht, ob sie an der einen eher und rascher vor sich geht, als an anderen, ob diese dann, später nachfolgend und ebenfalls mit Ausschaltung endend, durch Konfluenz zur Vergrößerung des schon gebildeten Tumors beitragen, das ändert nichts an der Tatsache, dass alle einmal isolierten Epithelien nun nur noch aus sich heraus an Menge zunehmen. Es handelt sich also nur darum, dass derselbe Vorgang sich nacheinander an einzelnen und vielen Stellen wiederholt. Jener Satz wird also dadurch ebenso wenig tangiert, wie er modifiziert werden würde, wenn z. B. aus der wachsenden Epiphysenlinie mit dem zunehmenden Längenwachstum des Knochens sich immer wieder kleine Knorpelkeime ausschalteten, wenn sie alle zu Chondromen würden und wenn diese nun nach und nach konfluieren.

2. Der zweite Umstand, der meiner Darlegung Bedeutung verleiht, ist darin gegeben, dass den Tumoren, die nur durch Vermehrung der eigenen Bestandteile sich ausbreiten, jeder wachstumserregende, d. h. die Nachbarzellen zu Geschwulstelementen umwan-

delnde Einfluss abgesprochen werden muss, dass ihnen also irgend eine Art infizierender Wirkung fehlt.

Und daran ändert das Hinzutreten sekundär gebildeter kleiner Karzinome zu dem schon vorhandenen grossen nicht das geringste. Denn die später gebildeten Krebszentren entstehen ja auch nur auf Grund derselben Vorgänge, die zur Bildung der primären Veranlassung gaben, nicht deshalb, weil diese die Nachbarschaft zur Karzinomwucherung anreizten.

So bleibt es also in allen wesentlichen Punkten dabei, dass auch das Karzinom nur aus sich herauswächst und alle Einwände, die dagegen erhoben worden sind, lassen sich aus den hier besprochenen Gesichtspunkten zurückweisen.

IV. Neue und frühere histologische Beobachtungen über die Genese des Karzinoms.

Seit mehr als fünfzehn Jahren habe ich Untersuchungen an beginnenden Karzinomen ausgeführt und ihre Ergebnisse beschrieben¹⁾. Mein Augenmerk war in erster Linie darauf gerichtet festzustellen, ob das Tiefenwachstum des Epithels allein von ihm ausginge. Man hatte sich ja die auch heute noch vielfach verteidigte Vorstellung gebildet, dass die Epithelien durch irgend einen Reiz, der sie träfe, auch ohne dass sie sonst eine Veränderung erlitten, dazu gebracht werden könnten, in das Bindegewebe einzudringen, oder dass sie zunächst eine biologische Umgestaltung erführen und dadurch befähigt würden, in gleicher Richtung zu wachsen. Das Verhalten der Bindesubstanz sollte dabei gleichgültig oder wenigstens in keiner Weise ausschlaggebend sein.

In meiner ersten und in allen späteren Mitteilungen hob ich nun hervor, dass niemals das Epithel in unbeteiligtes Bindegewebe eindrange, dass dieses vielmehr regelmässig vorher eine ähnliche Metamorphose durchmache, wie wir sie bei entzündlichen Prozessen zu sehen gewohnt sind. Und ich betonte weiter, dass

¹⁾ Virchows Archiv 135 u. 141. Bibliotheca med. C. Heft 9. Zentralbl. f. path. Anat. V. Geschwulstlehre 1904. Die Entstehung des Karzinoms, Bonn, Cohen II. Aufl. 1906.

diese Veränderung unmöglich nebensächlich sein könne, dass sie vielmehr gerade erst das Einwachsen nicht nur möglich mache, sondern direkt auslöse. Auf diesem Boden stehe ich auch heute noch. Aber in einem Punkte habe ich meine damaligen Ausführungen nicht aufrecht erhalten können. Ich war der Ansicht, dass die Epithelien deshalb proliferierten, weil sie zunächst durch eindringende Bindegewebezellen auseinandergeschoben in die Tiefe verlagert würden und deshalb als isolierte Elemente, zum selbständigen Wachstum kämen. Meine späteren Erfahrungen und besonders die Untersuchungen Borrmanns haben mich darüber belehrt, dass ich aus verhältnismässig wenigen Fällen zu weitgehende Schlussfolgerungen gezogen hatte. Ich halte jenen Vorgang der mechanischen Abtrennung der Epithelien heute nicht mehr für eine notwendige Vorbedingung und sehe in ihm nur noch einen die Entstehung eines kleineren Teiles der Karzinome begünstigenden Umstand.

Was ich aber jetzt wie damals für massgebend halte, das ist die dem Einwachsen des Epithels vorausgehende zellige Umwandlung des Bindegewebes, die das Wachstum der Epithelzellen auslöst und es in ähnlicher Weise zur Sprossung veranlasst, wie es bei der während der normalen Entwicklung erfolgenden Bildung der Drüsen der Fall ist. Ich habe das schon mehrfach ausgeführt, bin aber genötigt, immer von neuem darauf einzugehen. So soll es auch hier wieder in dem zusammenfassenden Schlussabschnitt geschehen. Zunächst aber sollen neue Beobachtungen über verschiedene beginnende Karzinome mitgeteilt und frühere Erfahrungen eingehender besprochen werden.

1. Der beginnende Plattenepithelkrebs der Portio.

Im Laufe der Jahre habe ich die Präparate von fünf beginnenden Plattenepithelkrebsen der Portio gesammelt. Sie zeigen in allen wesentlichen Punkten dasselbe Bild und gestatten über die Histogenese dieses Karzinoms ein ausreichendes Urteil.

Es handelt sich in diesen fünf Fällen um Stücke der Portio, die wegen Karzinomverdacht extirpiert wurden und eine gerötete, mehr oder weniger unebene, leicht blutende freie Fläche besaßen, von einem Tumor aber mikroskopisch nicht das geringste erkennen liessen.

Diese fünf Objekte sollen demnächst einzeln geschildert werden.

a) Die Schnitte des ersten Präparates bieten entsprechend der unebenen Oberfläche, zu der sie senkrecht angelegt wurden, einen

etwas zerfetzten Rand (Fig. 1). Es fehlt ein kontinuierlicher Epithelüberzug. Das Zylinderepithel der hier und da sich einsenkenden Drüsen schneidet an der Mündung ab, setzt sich aber nicht auf die angrenzende freie Fläche fort, an der vielfach das Bindegewebe frei liegt, während es an anderen Stellen in wechselnder Ausdehnung von Plattenepithel bedeckt ist. Diese Beschaffenheit der Oberfläche mag teils die Folge einer therapeutischen Behandlung der Portio, teils ein bei der Exstirpation entstandener mechanischer Defekt, teils auch der Ausdruck einer intravitalen Abstossung sich loslösender oder auch nekrotisierender Epithelien sein. Da sich aber Plattenepithel findet und andererseits viele Drüsen vorhanden sind, so handelte es sich zweifellos ursprünglich um eine Erosion, die später von Plattenepithel überwachsen wurde.

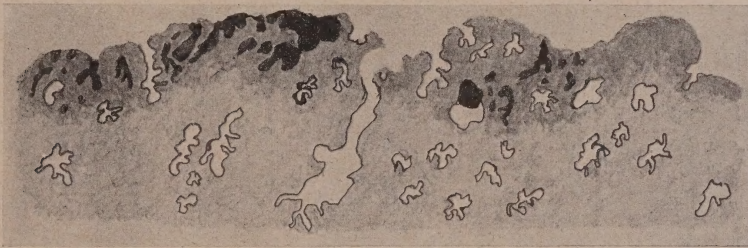


Fig. 1.

Beginnender Plattenepithelkrebs der Portio. Lupenvergrößerung. Der dunkle unebene Saum der Oberfläche entspricht einer dichten zelligen Infiltration. In ihm schwarz gehaltene Epithelsprossen und Epithelhaufen. Im übrigen Präparat viele Drüsen.

Nur ein Teil der in den Schnitten sichtbaren Drüsen mündet an der freien Fläche aus, viele andere sind quer oder schräg getroffen und in dieser Form in der Tiefe der Schnitte, in bekannter Weise nachweisbar.

Besonders auffallend ist nun an den Schnitten zunächst eine ausserordentlich dichte Zone zelliger Infiltration, die am freien Rande entlang läuft und in relativ beträchtliche Tiefe reicht. Freilich lange nicht so weit wie die unteren Enden der Drüsen, die etwa 3 bis 4 mal (Fig. 1) weiter nach abwärts ziehen als der untere Saum der zellreichen Schicht. Diese schneidet, wie zu erwarten, nicht in scharfer Linie ab, sie geht hier etwas mehr als dort in die Tiefe und zeigt einen allmählichen Übergang in das nicht infiltrierte Gewebe, auf dem sie ruht. So weit die Drüsen ausmünden, ziehen sie natürlich durch die Zone der Zellinfiltration hindurch.

In dieser Zone aber erheben wir nun die uns hauptsächlich interessierenden Befunde, in sie ist das Plattenepithel in der Form

eingedrungen, wie wir es bei beginnenden Karzinomen voraussetzen. Man sieht schmalere, drei, vier, fünf Zellen nebeneinander umfassende und breitere Epithelstränge (Fig. 2) die gerade oder gewunden verlaufen oder da, wo sie quer getroffen wurden, rundliche Zellhaufen darstellen, die aber, wie Serienschritte zeigen, im ganzen wurzelförmig angeordnet sind und sich in dieser Form von der Oberfläche

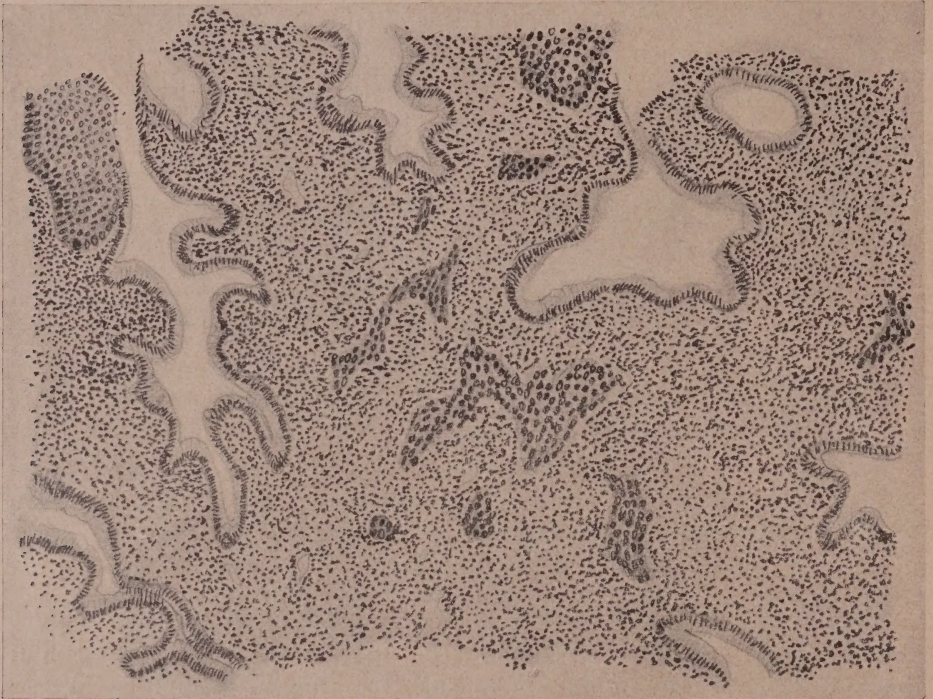


Fig. 2.

Aus demselben Objekt wie Fig. 1. Starke Vergrößerung. Dichte zellige Infiltration des Bindegewebes. In ihm einerseits viele weite Drüsen, andererseits unregelmässige Plattenepithelhaufen. Links oben und median je ein am Rande einer Drüse sitzender Plattenepithelkolben.

aus in die Tiefe erstrecken, aber nur bis in die zellige Infiltration hinein, nirgendwo bis an deren unteren Rand oder gar darüber hinaus. An der freien Fläche, von der sie ausgingen, fließen sie meist nicht mehr zu einer kontinuierlichen Epitheldecke zusammen. Hier handelt es sich vielmehr zum Teil (s. o.) um einen flachen, wenn auch zunächst nur in der ersten Bildung begriffenen geschwürigen Defekt, dessen früherer Epithelbelag abgestossen wurde und in dem in erwähnter Weise die Drüsen ausmünden. Diese sind durch die

kleinzellige Infiltration des Interstitiums beeinträchtigt, meist etwas komprimiert, das zellreiche Bindegewebe beansprucht den meisten Raum und in ihnen haben die Karzinomzüge an vielen Stellen nur geringen Umfang. Sie ziehen zwischen Drüsen hin und haben zu ihnen in den tieferen Schichten keinerlei Beziehung, während unter und an der Oberfläche Kolben von Plattenepithel gern am Rande eines Drüsenkanales liegen (Fig. 2), an ihm herunterziehen und manchmal das Lumen erheblich zusammendrücken. Dann pflegt das Zylinderepithel über dem sich vordrängenden Epithelkolben zu fehlen.

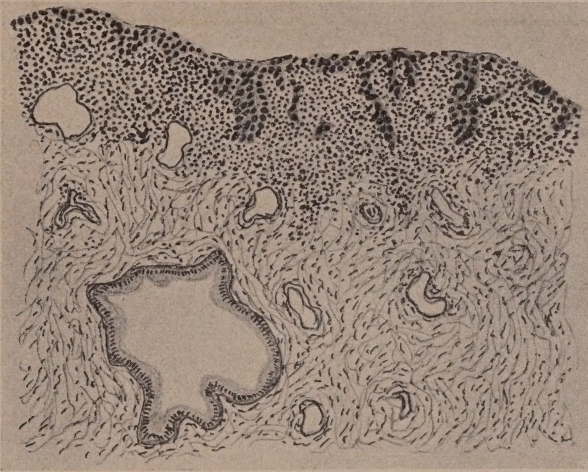


Fig. 3.

Beginnender Plattenepithelkrebs der Portio. Schwache Vergrößerung. Oben zellig infiltrierter Randsaum mit einwachsenden Plattenepithelsprossen. Unten links erweiterte Drüse.

An anderen Stellen (Fig. 1) ist das Epithel des Karzinomes reichlicher entwickelt. Es bildet schon grössere und vielgestaltigere Kolben. Aber auch sie liegen überall noch ganz in der zellig infiltrierten Zone.

In wieder anderen Abschnitten ist die zellige Umwandlung des Bindegewebes noch die einzige Veränderung, zu einem Einwuchern von Plattenepithel ist es hier noch nicht gekommen (Fig. 2).

Wir haben es nach dieser Schilderung mit einem beginnenden, bzw. noch wenig vorgeschrittenen Karzinom zu tun, das sich erstens durch die ausgedehnte zellige Infiltration und zweitens durch das noch nicht sehr umfangreiche Hineinwachsen des Plattenepithels in das zellreiche Bindegewebe auszeichnet. Die In- und Extensität der interstitiellen Wucherung

lässt ohne weiteres annehmen, dass sie dem Einwachsen des Epithels voranging.

b) Das zweite Präparat verhält sich in den Grundzügen wie das erste.

An die Oberfläche grenzt eine ungefähr ebenso breite Zone zelliger Infiltration (Fig. 3), in sie ist Plattenepithel in ähnlicher Weise wie dort hineingewachsen. Die freie Fläche ist etwas weniger

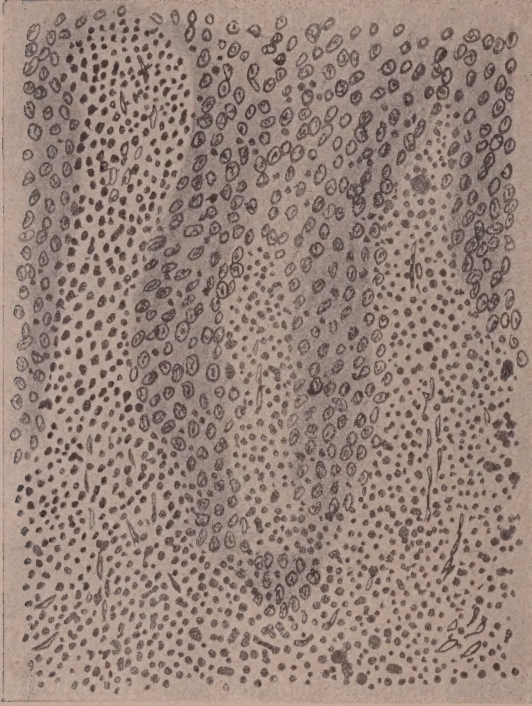


Fig. 4.

Aus demselben Objekt wie Fig. 3. Starke Vergrößerung. In zellig infiltriertes Bindegewebe einwachsende Plattenepithelsprossen.

uneben und noch nicht in gleichem Masse von dem Plattenepithel entblösst. Es bildet noch einen allerdings mehrfach unterbrochenen und vielfach nur sehr dünnen Überzug, von dem die wurzelförmigen Sprossen ausgehen. Die Drüsen sind nicht so zahlreich wie im ersten Objekt, ihr Lumen ist aber vielfach stark dilatiert.

Die zellige Infiltration reicht etwa nur bis zu einem Drittel der Drüsenlänge nach abwärts. Das unter ihr folgende Gewebe ist nicht sehr kernreich. Dadurch sind beide Lagen deutlich voneinander getrennt. Das wachsende Karzinomepithel hat auch in diesem Falle die Grenzen der zellreichen Zone noch nicht erreicht, geschweige

denn überschritten, es steckt überall mitten drin.

Fig. 4 zeigt dieses Verhalten bei starker Vergrößerung. Epithel und Zellinfiltration sind nicht so scharf voneinander abgesetzt, wie man es in weiter vorgeschrittenen Karzinomen sieht. Das liegt daran, dass bei dem grossen Zellreichtum des Bindegewebes dessen Randstellen sich dicht an die Epithelhaufen herandrängen und auch sie in wechselndem Masse durchsetzen.

Auch hier handelt es sich also um ein beginnendes Karzi-

nom. Es ist aber noch weniger weit entwickelt als das erste, denn nirgendwo geht die Epithelwucherung über das in Fig. 3 und 4 gezeichnete Mass hinaus. Auch hier muss angenommen werden, dass die Vorgänge im Bindegewebe die einleitenden Prozesse waren.

c) In einigen unwesentlichen Punkten unterscheidet sich der dritte Fall von den beiden ersten.

Auffällig ist zunächst (Fig. 5) der grosse Reichtum an weiten, meist stark dilatierten Drüsen, die aber unter der Oberfläche spärlicher werden, hier teils erheblich verengt und zum Teil sicherlich auch untergegangen sind, so dass sich die Erweiterung des Lumens in den tieferen Lagen auf eine Sekretanhäufung durch verhinderten



Fig. 5.

Beginnendes Plattenepithelkarzinom der Portio. Lupenvergrößerung. Viele stark dilatierte Drüsen. In der obersten Lage, deren zellige Infiltration durch dunkle Schattierung angedeutet ist, zahlreiche vielgestaltige Plattenepithelsprossen.

Abfluss beziehen lässt. Diese Kompression der Drüsen beruht auch hier auf einer sehr intensiven und etwas weiter als dort nach unten reichenden zelligen Infiltration des Interstitiums. Sie setzt sich gegen das tiefere Bindegewebe in unregelmässigerer Grenze ab, reicht hier etwas weiter, dort weniger weit. Das Einwachsen von Plattenepithel ist schon mehr vorgeschritten. (Fig. 5 und 6.) Seine schmaleren und breiteren Züge sind vielgestaltiger, deutlich wurzelförmig und in etwas grössere Tiefe vorgedrungen. Aber sie liegen auch hier noch sämtlich im Bereich der zelligen Infiltration, erreichen nirgendwo deren unteren Saum und überschreiten ihn an keiner Stelle. Sie setzen sich von dem zelligen Bindegewebe nicht so scharf ab, wie es Fig. 5 vermuten lässt und auch nicht ganz so deutlich, wie es Fig. 6 bei stärkerer Vergrößerung zeigt. In dem grossen Zell-

reichtum des Bindegewebes verlieren sie sich für das Auge, zumal da, wo sie noch sehr schmal sind. Sie nehmen aber relativ mehr Raum in Anspruch als in den beiden anderen Fällen.

In einem Abschnitt (Fig. 6) ist das Eindringen des Epithels nicht in typischen Strängen erfolgt, sondern so vor sich gegangen dass die Zellen in sehr dünnen Reihen hintereinander und vielfach auch mehr isoliert liegen, so dass Epithel und Rundzellen nicht gleichsam gegenseitig infiltrieren. Es ist auf diese Weise meist unmöglich, die beiderseitigen Bestandteile gut auseinanderzuhalten, jedenfalls nicht



Fig. 6.

Aus dem in Fig. 5 wiedergegebenen beginnenden Portiokarzinom. Links eine dilatierte Drüse. In der übrigen Figur unregelmässige Epithelzüge in stark zellig infiltriertem mit weiten Gefässen versehenem Bindegewebe.

so leicht, wie es nach Fig. 6, die ja nur eine in den Einzelheiten schematische, topographisch freilich dem Präparat entsprechende Wiedergabe bietet, den Anschein hat. Solche Bilder kommen denen nahe, die ich in meiner ersten Arbeit als die häufigsten und massgebenden ansah (s. u. Fig. 39).

Die Oberfläche der Präparate, oder der obere Rand der Schnitte zeigt keinen zusammenhängenden Epithelüberzug mehr.

Das dritte beginnende Karzinom zeigt also in der Hauptsache das gleiche wie die beiden ersten. Nur ist es schon ein wenig weiter entwickelt. Aber auch in ihm befindet sich das

Epithel noch durchaus in dem Bereich der zelligen Infiltration.

d) Das vierte beginnende Karzinom verhält sich, wie Fig. 7 zeigt, nicht wesentlich anders. Nur sind zumal im Gegensatz zum dritten die Drüsen viel weniger zahlreich. Das liegt aber wohl in der Hauptsache daran, dass wir gerade die Grenze einer nach rechts sich weiter erstreckenden Erosion vor uns haben, während das Karzinom gerade am Rande derselben beginnt.

Es findet sich hier wie dort die (dunkel gehaltene) Zone dichter Zellinfiltration und das gleiche Einwachsen von Plattenepithel, das auch hier viel weniger klar aus dem zellreichen Bindegewebe sich abhebt, als es die insofern schematische Figur erkennen lässt.

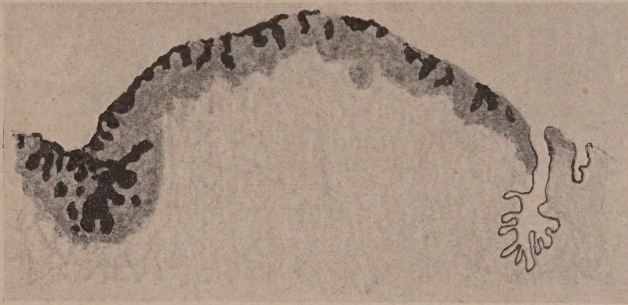


Fig. 7.

Beginnender Plattenepithelkrebs der Portio. Die schwarz gehaltenen Gebilde sind die einwachsenden Epithelzapfen. Links ein weiter vorgeschrittenes Tiefenwachstum, rechts eine Drüse. Das dunklere Gebiet, in dem das Epithel liegt, entspricht einer zelligen Infiltration. Lupenvergrößerung.

Es ist durchschnittlich noch nicht so tief eingedrungen wie in dem vorigen Objekt, hält sich aber durchaus an die Zone des Zellreichtums. Nur an einzelnen Stellen hat es grössere Ausdehnung genommen und ist dann in etwas umfangreicheren wurzelförmigen Sprossen angeordnet. Aber auch sie überschreiten die zellige Infiltration nicht.

So deckt sich auch dieser vierte Fall mit den anderen. Man kann aber hier auch wieder schliessen, dass die zellige Infiltration die Einleitung des ganzen Prozesses abgab.

e) Der fünfte Fall stellt ein noch früheres Stadium dar, als die vier anderen.

Der Plattenepithelüberzug ist zu einem grossen Teil noch erhalten und von ihm gehen Zapfen in das unter ihm liegende zellig infiltrierte Gewebe, das stellenweise an blutgefüllten Gefässen sehr reich ist.

Aber die Zapfen sind noch regelmässiger als dort, weniger wurzelförmig verzweigt, so dass Bilder entstehen, wie man sie an entzündeter Haut auch unabhängig von Karzinom sieht. Man könnte daher zweifeln, ob es sich um einen beginnenden Krebs handelt. Aber der klinische Verdacht und die ausgedehnte, wenn auch nicht überall ganz so intensive und nicht so tief reichende Zellinfiltration machen es wahrscheinlich. Dazu kommt der Umstand, dass man am Plattenepithel der Portio sonst niemals eine analoge Zapfenbildung wahrnimmt, dass also unzweifelhaft ein Hineinwachsen des Epithels in die Binde-substanz stattgefunden hat.

So ist nicht daran zu zweifeln, dass wir auch hier ein beginnendes Karzinom aber, in einem noch früherem Stadium als in den anderen vier Fällen vor uns haben. Auch hier ist anzunehmen, dass die zellige Infiltration den anderen Prozessen vorausging.

Überblicken wir nun die in den fünf Fällen festgestellten Tatsachen so ergibt sich, dass sie durchaus den Vorstellungen entsprechen, die ich über die Genese des Karzinoms immer wieder vertreten habe und auf die ich weiter unten zurückkomme. Das karzinomatöse Einsprossen des Epithels erfolgt stets in zellig umgewandeltes, niemals in unverändertes Bindegewebe und so unterliegt es für mich keinem Zweifel, dass die zellige Infiltration (oder bei anderen Karzinomen die zellige Veränderung der Binde-substanz) für die Genese des Krebses eine massgebende Bedeutung hat.

Von Wichtigkeit ist aber in den hier besprochenen Fällen auch der Umstand, dass die Krebsentwicklung in den vier ersten — im fünften waren in den mir vorliegenden Schnitten keine Drüsen vorhanden — im Bereich einer Erosion vor sich geht. Das kann unmöglich zufällig sein. Ich werde später zu zeigen versuchen, dass auch dieser Umstand für die Entstehung des Krebses Bedeutung hat.

2. Beginnende Schleimhautkrebse.

In meinen Beiträgen zur Entstehung der Geschwülste habe ich meine Erfahrungen über die Genese der Schleimhautkarzinome zusammengestellt und einen Fall von beginnendem Magenkarzinom genauer beschrieben. Ich komme darauf weiter unten zurück.

Inzwischen habe ich zwei weitere Fälle, einen beginnenden Krebs des Rektums und einen des Magens untersuchen können. Ich gebe zunächst ein Beschreibung der anatomischen Befunde.

a) Beginnendes Karzinom des Rektums. Es handelt sich um einen kleinen Tumor, der bei einer Frau seit einiger Zeit Blutungen veranlasst hatte¹⁾. Er wurde mit breiter umgebender Schleimhaut exstirpiert.

Die Geschwulst ragt etwas über die Umgebung hervor, sie hat eine unebene, leicht zerklüftete, stark gerötete freie Fläche und ist leicht oval, fast rundlich, mit einem Längsdurchmesser von 9½ mm. Die Neubildung erhebt sich stärker über die zunächst gewulstete Schleimhaut, wenn man deren Falten, zwischen denen der Tumor eingesenkt erscheint, von allen Seiten her durch Zug glättet.

Die Geschwulst wird als Ganzes gehärtet und dann erst durchschnitten. Man erkennt nun, dass die Muskularis im Bereich der Neubildung scharf abgesetzt bleibt und dass auch die Submukosa in der Hauptsache erhalten ist, nur wesentlich dichter aussieht. Der eigentliche Tumor liegt also für das blosse Auge in der Höhe der Mukosa, er macht den Eindruck einer umgewandelten, wesentlich verdickten, in sich eng gefalteten, aber nach unten noch deutlich begrenzten Schleimhaut. Von einem dem Karzinom entsprechenden Einwachsen in die tieferen Teile der Darmwand ist ebensowenig etwas wahrzunehmen, wie von einer Metastasierung in Lymphdrüsen.

Unter dem Mikroskop gewinnt man zunächst im wesentlichen das Bild eines Schleimhautpolypen und zwar der Form, die sich durch die Gegenwart embryonalen Epithels auszeichnet.

Ich berühre damit die doppelte Beschaffenheit der Schleimhautpolypen des Magendarmkanals und gehe darauf zunächst mit einigen Worten ein.

Man findet in den Polypen entweder ein der normalen Mukosa entsprechendes oder ein nicht differenziertes, mit dem embryonalen in allen wichtigen Punkten übereinstimmendes Epithel. Auch Kombinationen der beiden Epithelformationen trifft man häufig.

Im ersteren Fall handelt es sich bei den Polypen um eine Vergrößerung, besonders um eine Verlängerung der normalen Drüsen und um ihre manchmal recht ausgedehnte stärkere Verzweigung. Dazu kommt nicht selten eine mehr oder weniger weit gehende zystische Dilatation einzelner oder vieler Lumina. Durch diese Volumenzunahme der Drüsen allein muss schon eine tumorähnliche Prominenz entstehen. Es ist aber stets damit verbunden eine Zunahme des bindegewebigen Gerüsts und zwar gewöhnlich auch der Submukosa und eine nicht immer auffällige Hyperplasie der Muscularis

¹⁾ Er wurde mir von Herrn Dr. Wenzel, dem ich meinen Dank ausspreche, freundlichst überlassen.

mucosae. Das Bindegewebe bildet oft einen rundlichen oder sonstwie gestalteten Zentralkörper, über dem die hypertrophische Schleimhaut hinwegzieht (vergl. Fig. 194 meiner patholog. Histologie II. Aufl. und Fig. 301 meiner Geschwulstlehre).

Im zweiten Fall ist das Epithel so gebaut, wie im Embryonalen. Es ist ein hohes mehrschichtiges Zylinderepithel ohne Differenzierung, speziell ohne die Eigenschaften, ohne die Becherzellen, aus denen wir in der ausgebildeten Mukosa auf Schleimbildung schliessen. Ich gebe diese fötalen Verhältnisse in Figur 8 wieder.



Fig. 8.

Aus dem Darmkanal eines jungen menschlichen Embryo, zur Demonstration des Schleimhautepithels.

Das Bild könnte ebensogut aus einem Polypen (oder auch aus einem Zylinderepithelkrebs) genommen sein.

Die äussere Form und der Bau dieser mit embryonalem Epithel versehenen Polypen entspricht den Verhältnissen der ersten Gruppe. Die Tumoren repräsentieren eine vorwiegend die eigentliche Mukosa oder auch das submuköse Bindegewebe umfassende Volumenzunahme, an der natürlich nicht nur eine Vergrösserung, sondern auch eine erhebliche Vermehrung der Drüsen bzw. ihrer embryonalen Vorstufen beteiligt ist (s. Fig. 35 meiner Beiträge und 519 meiner Geschwulst-

lehre). Bildet das Bindegewebe einen grösseren Zentralkörper, so ist es von der beträchtlich verdickten, mit verlängerten und vielgestaltigen drüsigen Einsenkungen versehenen Mukosa überzogen (Fig. 35. l. c.) Aber es gibt noch andere Formen. An der Bildung des Polypen kann in erster Linie die eigentliche Schleimhaut beteiligt sein. Dann wird die Mukosa gleichsam zu gross, zu umfangreich für die Submukosa, es bleibt ihr, wenn sie nicht ausschliesslich in die Höhe sondern vor allem auch in die Fläche wächst, nichts anderes übrig, als sich zu falten oder warzige, papilläre, zottige, pyramidenförmige Erhebungen zu bilden, deren zentraler, aufwärts strebender Grundstock aus Bindegewebe besteht, dem ringsum die drüsigen Bildungen aufsitzen (Fig. 9). Je mehr dazu das gefässreiche

Bindegewebe nach aufwärts sprosst, je höher also die Erhebungen werden, um so zottiger sieht makroskopisch der Tumor aus (s. Fig. 304 meiner Geschwulstlehre).

Nun gibt es weiterhin Kombinationen zwischen den beiden nach dem Aussehen des Epithels verschiedenen Polypenformen.

In den einfachsten Fällen treffen wir in den mit gewöhnlichen Drüsen versehenen Tumoren hier oder dort einzelne oder mehrere Stellen an, die mit nicht differenziertem embryonalen Epithel versehen sind (Fig. 302 und 303 meiner Geschwulstlehre). Man sieht



Fig. 9.

Senkrechter Durchschnitt durch einen Polypen mit beginnendem Karzinom des Rektums. Beiderseits normale Schleimhaut. Im Bereich des Polypen 4 gesonderte Erhebungen a, b, c, d. B verdichtetes submuköses Bindegewebe mit (dunklen) Gefässen. z, z wenig entwickelte Muscularis mucosae im Bereich des Polypen, unterhalb a fehlend. Hier, bei W, Einsprossen von Drüsen in die Submukosa. Lupe.

hier Drüsen, die in ganzer Ausdehnung diese charakteristische Beschaffenheit zeigen, oder solche, die partiell und zwar in ihren äusseren Abschnitten, in grösserem oder geringerem Umfange mit dem vielschichtigen Zylinderepithel ausgekleidet sind. So gibt es zwischen den beiden Extremen alle Übergänge und den rein embryonalen Polypen nähern sich die am meisten, die nur hier und da noch mit einschichtigem becherzellenhaltigen Epithel in ganzer Ausdehnung oder in ihren tieferen Abschnitten ausgekleidete Drüsen besitzen (Fig. 497 meiner Geschwulstlehre).

Diese Bemerkungen über den Bau der Schleimhautpolypen waren zum Verständnis des nunmehr zu beschreibenden beginnenden Rektumkarzinoms notwendig.

Ich sagte schon, dass die Neubildung in der Hauptsache d. h. ihrem weitaus grössten Umfange nach das Bild eines mit embryonalem Epithel versehenen Polypen bietet. Fig. 9 gibt die Verhältnisse bei Lupenvergrösserung wieder. Sie ist insofern etwas schematisiert, als sie aus mehreren aufeinanderfolgenden Schnitten kombiniert wurde, um folgende Verhältnisse klar hervortreten zu lassen.

Der Polyp nimmt den mittleren Teil der Figur ein. Zu beiden Seiten ist eine Strecke normaler Schleimhaut sichtbar, die an dem Tumor beiderseits in die Höhe und oben in noch zu besprechender Weise in ihn übergeht. Die Neubildung umfasst zwei mittlere fingerförmige Prominenzen und ausserdem beiderseits je die Hälfte derjenigen Erhebungen, die an der Aussenseite von normaler Schleimhaut begrenzt werden. Alle diese Prominenzen, selbstverständlich auch in allen anderen vollständig vorhandenen Serienschnitten, bestehen aus dem bindegewebigen aus der Submukosa aufstrebenden Grundstock und dem Überzug, der von der mit vielgestaltigen drüsigen Einsenkungen versehenen, nicht differenzierten Mukosa gebildet wird. Könnte man, an beiden Seiten des Tumors, auf der Höhe der äusseren Erhebungen, anfassend, durch Zug die Unebenheiten ausgleichen, so käme eine lange ebene Fläche zustande, die mit der modifizierten Schleimhaut bedeckt wäre. Das Bindegewebe auch der Submukosa würde, theoretisch betrachtet, dazu ausreichen, denn es ist im Bereich des Polypen überall so wesentlich dichter als in der Norm, dass es, durch den Zug entsprechend aufgelockert, als Unterlage der gedehnten Mukosa vollkommen ausreichen würde. Man kann also in dem oben erwähnten Sinne die Erhebungen als Faltenbildungen auffassen, die zustande kommen, weil die in sich wachsende Schleimhaut auf der ebenfalls in sich wuchernden und dadurch sehr dicht gefügten Submukosa keinen Platz mehr findet.

Denken wir uns den Polypen einige Monate oder, je nach der Schnelligkeit seines Wachstums, einige Jahre früher, so würden zu einem selbstverständlich nicht genauer anzugebenden Zeitpunkt die Erhebungen noch nicht existiert haben. Damals fand sich nur eine mässige, flach gewölbte Prominenz mit glattem, aber auch damals mit embryonalem Epithel versehenen Schleimhautüberzug. Dieser frühere Zustand wird durch Figur 500 meiner Geschwulstlehre sehr gut versinnlicht und das um so mehr als sie einem Polypen bei Polyposis recti entspricht, die gleichzeitig durch andere, weiter entwickelte Tumoren ausgezeichnet war, von denen einer, den Befunden in unserem jetzigen Tumor in den Grundzügen entsprechender in Figur 519 meiner Geschwulstlehre wiedergegeben ist.

Da es sich nun bei den Polypen des Magendarmkanals zweifellos um Gebilde handelt, die auf Grund embryonaler Störungen zustande kommen, so haben wir uns vorzustellen, dass auch Fig. 500 schon einem weiter vorgeschrittenen Stadium entspricht, als es bei der Geburt oder in der Embryonalzeit vorhanden war. Damals fand sich nur ein kleiner Bezirk, vielleicht nur eine oder zwei Drüsen umfassend, die ihr embryonales Epithel beibehalten hatten, während gleichzeitig das dazu gehörende Bindegewebe und ein entsprechender Teil der Submukosa beteiligt war. Es wird sich um eine mangelhafte Einfügung eines kleinen Schleimhaut- und Submukosaabschnittes in die Darmwand und damit dann weiterhin um eine in der Hauptsache in sich selbständig erfolgende Vergrößerung dieses Abschnittes gehandelt haben. Denn das kann ja keinem Zweifel unterliegen, dass die embryonalen Drüsenbildungen unter vielgestaltiger Sprossung und dass auch wohl das Oberflächenepithel durch Bildung neuer Drüsen dauernd an dem Wachstum beteiligt bleibt. Darauf deutet auch die Gegenwart zahlreicher Mitosen im Epithel. Dadurch muss dann einerseits der Polyp, umfangreicher, höher werden, es muss aber andererseits bei gleichzeitiger Beteiligung des Bindegewebes auch zu einer Entstehung neuer Erhebungen, neuer „Falten“ kommen. Ganz allein freilich erfolgt auf diese Weise das Wachstum nicht. Das lehren die Randabschnitte, die Grenzen gegen die normale Schleimhaut. Denn hier finden sich Bilder, die darauf hinführen, dass die embryonalen Epithelien sich gegen die angrenzende Mukosa vorschieben und das hier vorhandene Epithel langsam verdrängen. Sie gehen dabei auch in die normalen Drüsen von der Oberfläche aus hinein und ersetzen auch deren Zellen. Da, wo sie aneinander stossen, sind die beiderseitigen Epithelarten durchaus scharf gegeneinander begrenzt, so also, wie man es erwarten würde, wenn man sich theoretisch die Verdrängung der einen durch die andere konstruieren

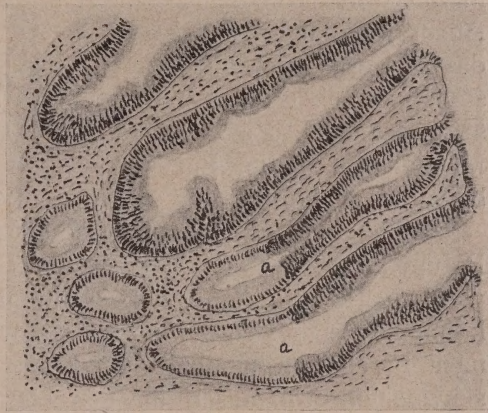


Fig. 10.

Grenze von Polyp und normaler Schleimhaut, der Stelle P in Fig. 9 entsprechend. Oben Drüsen mit mehrschichtigem, unten solche mit gewöhnlichem Epithel. Bei a, a in je einer Drüse Grenze der beiden Epithelarten.

wollte. Fig. 10 gibt diese Verhältnisse in analoger Weise wieder, wie es die Figg. 498 und 499 meiner Geschwulstlehre tun. Man könnte dieser Wachstumsvorstellung gegenüber höchstens daran denken, dass die Grenzbeziehungen der beiden Epithellagen von Anfang an, seit der embryonalen Anlage oder ihrer weiteren postembryonalen Entwicklung so gewesen seien, dass also ursprüngliche Beziehungen und nicht Wachstumsverschiebungen vorlägen. Aber das geht ja aus dem einen Grunde schon nicht, weil ja der Umfang des Polypen bei seiner Vergrößerung um das Vielfache zugenommen hat und weil so ringsum das embryonale Epithel zum immer zahlreicheren Drüsen der selbst nicht an Ausdehnung gewinnenden Schleimhaut in Beziehung treten musste. Das war aber nur durch seine eigene Ausbreitung möglich. Zudem hat es ja auch nichts Überraschendes, dass ein weniger differenziertes Epithel ein anderes funktionell höherstehendes, aber mit geringerer Wachstumsenergie ausgestattetes beiseite schiebt. Wir sehen ja diesen Prozess bei manchen scheinbaren Metaplasien, so im Larynx, wenn Plattenepithel den Zylinderzellenbelag verdrängt.

Alle diese Wachstumsvorgänge sind Eigentümlichkeiten der Polypen. Sie haben mit Karzinom nichts zu tun. Man hat allerdings wohl geglaubt, aus der Beschaffenheit des Epithels entnehmen zu können, dass es sich bereits um ein werdendes oder seiner Bedeutung nach bereits vorhandenes Karzinom handle. Aber in meiner Geschwulstlehre habe ich an der Hand der oben genannten Figuren dargetan, dass diese Auffassung falsch ist. Das Aussehen des Epithels ist lediglich der Ausdruck der embryogenetischen Beziehungen des Polypen. Und nur das kann man, wie ich mehrfach (zuletzt in meinen Beiträgen und in der Entstehung des Karzinoms) ausführte, zugeben und muss es sogar betonen, dass der durch mangelhafte Differenzierung gekennzeichnete Zustand des Epithels sein Wachstum begünstigt. Aber aus dieser Wucherung brauchte durchaus nichts anderes hervorzugehen als ein grösserer Polyp von im übrigen gleicher Struktur, aber kein Karzinom.

Weshalb sind wir nun in unserem Falle berechtigt, von einem beginnenden Karzinom zu sprechen?

Das karzinomatöse Wachstum ist dann gegeben, wenn irgendwo ein Überschreiten der Grenzen des Polypen stattfindet, wenn Epithel hier oder dort, vor allem in die Tiefe oder in die Submukosa eindringt. Das ist in vorliegendem Präparat an zwei Stellen der Fall und an anderen in Vorbereitung.

Es tritt in Figur 11 bei a am linken unteren Umfange der

zwischen den beiden Erhebungen a und b gelegenen Vertiefungen zutage.

Die untere Grenze der Drüsen ist im Bereich des Polypen durch eine in buchtiger Linie verlaufende Zugrichtung z, z gegeben, die spärliche Muskelfasern enthält, also ein Analogon der typischen *Muscularis mucosae* darstellt. Diese Grenzzone ist überall meist ziemlich gut erkennbar, nur am linken unteren Rande jener Bucht ist sie undeutlich. Sie ist hier ersetzt durch eine zellreichere, gleichmässig zellig durchsetzte Bindesubstanz und durch sie tritt schräg nach abwärts



Fig. 11.

Linker Rand des Polypen der Fig. 9, aber aus anderem Schnitt. Links normale Schleimhaut. Bei a in die Submukosa einsprossende Drüse, an der Spitze mit horizontalem Lymphspalt (Fig. 12). A Arterie, V Vene.

ein Zug von epithelialen Alveolen oder, genauer gesagt, eine ausgebuchtete drüsige Einsenkung, die zugespitzt endet (Fig. 11a). In vielen Schnitten ist diese Einsenkung, wie es Fig. 9 darstellt durch das Messer mehrfach durchschnitten und so in mehrere Teile zerlegt, in anderen (Fig. 11) erkennt man das verästigte drüsenähnliche in die Submukosa vorgeschobene Gebilde in ganzer Ausdehnung als geschlossenen Kanal. Er reicht bis nahe an eine grosse gewundene Arterie A und dokumentiert auch dadurch ihr abnorm tiefes Herunterreichen. Von besonderem Interesse ist bei a Fig. 11, dass der äusserste mehr horizontal umbiegende, der Arterie parallel

verlaufende Abschnitt der Einsenkung keinen völlig geschlossenen Kanal mehr darstellt. Fig. 12 lässt erkennen, dass das Drüsenlumen D sich in einen engeren spaltähnlichen Raum fortsetzt, der mit geronnenem Schleim ausgefüllt ist. In ihm liegen lose einzelne Epithelien und auch kleinere Gruppen von solchen und nur an zwei Stellen der Wand ist ein Belag von Zylinderepithel vorhanden. Die äusserste Spitze des Spaltes ist epithelfrei. In anderen Schnitten wechselt das Bild. Es ist dort gewöhnlich etwas mehr festsitzendes Epithel nachweisbar, zuweilen eine fast völlige Auskleidung. Jedenfalls geht daraus hervor, dass hier die äusserste Sprossung des vorrückenden Epithels nicht in rings geschlossener Bahn vor sich geht, sondern auf der Innenfläche des kanalförmigen Raumes in un-

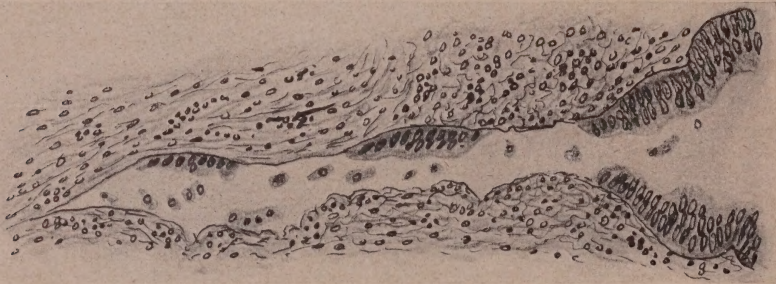


Fig. 12.

Lymphspalt an der Spitze der bei W in Fig. 9 und bei a in Fig. 11 einsprossenden Drüse. Wieder aus anderem Schnitt. Rechts Drüsenende, dessen Lumen in den Lymphspalt übergeht. In diesem an zwei Stellen Zylinderepithel.

regelmässiger Weise, so dass manche Wandabschnitte ganz frei bleiben.

In dieser die untere Grenze des Polypen überschreitenden drüsenähnlichen Einsenkung haben wir zweifellos ein karzinomatöses Tieferwachstum vor uns. Wie ist es zustande gekommen, weshalb respektierte das Epithel die Grenze nicht, wie es sonst, mit einer einzigen noch zu besprechenden Ausnahme in dem ganzen übrigen Polypen der Fall ist? Sehen wir uns die Stelle an, an der das Epithel aussprossete, so finden wir, wie schon hervorgehoben wurde, hier nicht jene der Muscularis mucosae entsprechende Gewebslage, statt ihrer aber ein zellreicheres Bindegewebe. Erinnern wir uns nun, dass nach meinen Untersuchungen eine zellige Beschaffenheit der Bindesubstanz die regelmässige Begleiterscheinung beginnender Karzinome ist, dass die Befunde an den Portiokarzinomen das wieder aufs neue zeigten und uns so in der Vorstellung von der

die Epithelwucherung auslösenden Bedeutung der bindegewebigen Umwandlung bestärkten, so dürften wir auch hier daran denken, dass die Sprossung durch den Zellreichtum ausgelöst wurde.

Aber es kommt doch noch ein anderes in Betracht.

Wie wir eben sahen, geht an der Spitze der in die Tiefe wachsenden drüsigen Einsenkung der Bildung eines geschlossenen Epithelrohres die Ausfüllung eines Bindegewebespaltes mit Schleim voraus.

Auf ähnliche Vorgänge habe ich in meinen Beiträgen zur Entstehung der Geschwülste bereits hingewiesen. Ich schilderte dort, dass an sehr zahlreichen Stellen ein Übertritt von Schleim in Lymphbahnen des unter der Mukosa gelegenen Bindegewebes stattgefunden hatte. Es handelte sich offenbar um eine Resorption oder auch um ein Hineingepresstwerden aus den unteren Teilen von Drüsen des Polypen. Dabei waren diese an ihren Enden nicht geschlossen, wenn es auch in vielen Schnitten so aussah. In Serienschnitten sah man, wie ich inzwischen noch genauer feststellte, dass irgendwo an der Kuppe oder auch seitlich eine, manchmal durch viele Schnitte hindurchgehende, grosse Lücke vorhanden war, durch die ein schleimiges Produkt in die Lymphspalte übertrat. Fig. 37 und 38 (l. c.) geben eine Vorstellung davon, doch waren die schleimerfüllten Räume an anderen Stellen oft weit ausgedehnter, länger als in diesen Figuren, die ja in erster Linie zur Darstellung des krebsigen Tiefenwachstums des Epithels bestimmt waren. Sie zeigen aber, dass die Schleimresorption gerade auch da vorhanden war, wo die Bildung des Karzinoms einsetzte.

Nur war ich wegen der grossen, fast überall an dem Polypen nachweisbaren Ausdehnung dieser eigenartigen Erscheinung damals der Ansicht, dass sie wohl mit dem Karzinom nichts zu tun haben möchte, betonte aber, dass man sie im Auge behalten müsse. In dem vorliegenden Objekt finde ich sie aber weit weniger reichlich und ausser an den zwei Stellen, an denen die Krebsentstehung vor sich geht und von denen die eine noch beschrieben werden muss, nur noch an zwei anderen, aber ohne, dass hier schon ein Tiefenwachstum des Epithels hervorträte.

Das bringt mich zu der Meinung, dass der Übertritt des Schleimes eine Beziehung zu der Genese des Karzinoms hat und dass auf diese Weise vor allem eine bestimmte Form, nämlich der Gallertkrebs entsteht. Auf ihn werde ich deshalb auch mit einigen Worten eingehen müssen. Zunächst aber bespreche ich die Genese in dem jetzigen Präparate.

Wenn aus irgend einem Grunde im Fundus der Drüsen des Polypen, vielleicht wegen übermässiger Ansammlung eines am Abfluss verhinderten schleimhaltigen Produktes, und dadurch bewirkter zu starker Dehnung des Lumens, die Epithelzellen irgendwo auseinanderweichen, so wird der Inhalt sehr leicht in sich öffnende Lücken des Bindegewebes, zumal in eigentliche Lymphbahnen hineingeraten. In ihnen aber erfährt er bald eine weitere Veränderung. In das Lumen der Drüse wurde er in konzentriertem Zustande abgesondert, ohne

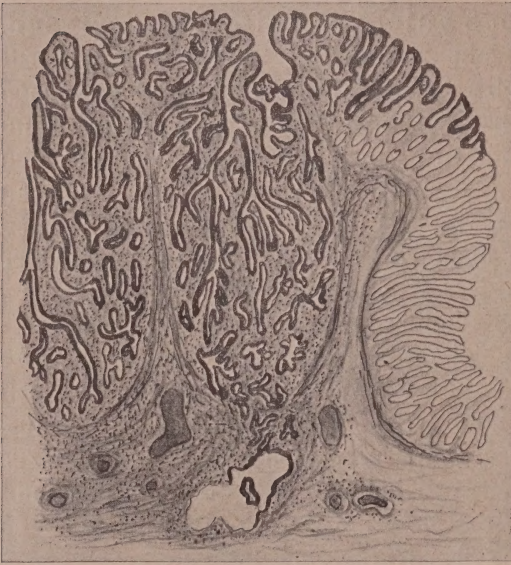


Fig. 13.

Rechter Rand des Polypen der Fig. 9, aber aus anderem Schnitt (s. Text). Unten median Einsprossen von Drüsen in die Submukosa. Hier ein heller, teilweise dunkel umrandeter, erweiterter, mit Schleim gefüllter Drüsenraum.

hier Gelegenheit zur Aufquellung zu finden, da ihm Wasser nicht zu Gebote steht. Anders in den Lymphbahnen. Hier kommt er mit der Lymphe in Berührung und zeigt nun die dem Mucin zukommende starke Anziehung für Wasser und die darin eintretende Quellung. So wird der Lymphraum immer mehr ausgedehnt.

Dem Epithel aber bietet natürlich dieser wässrige Schleim keinen erheblichen Wachstumswiderstand. Im Gegenteil, es erfährt nach dieser Seite eine ausreichende Entspannung, um seiner Wucherungsfähigkeit gerade dorthin Ausdruck geben zu können. Es wächst in die Räume hinein und zwar nicht immer sogleich

in ganzer Zirkumferenz, sondern hier schneller, dort langsamer. So erklärt sich der oben beschriebene, in Fig. 12 wiedergegebene Befund.

Weiter vorgeschritten und etwas ausgedehnter ist das Verhalten an der zweiten Karzinomentwickelungsstätte, Fig. 13 und 14. In einer Serie von Schnitten, die weit ab von dem der Fig. 11 zugrunde liegenden der anderen Hälfte des Polypen entsprechen, treffen wir das in Fig. 13 dargestellte Bild. Im unteren Rande der dem normalen Darne anliegenden Einsenkung des Polypen sieht man, wie Epithelschläuche die sonst erhaltene Grenze weit überschreiten

und sich, wie aus Kombination der Serie hervorgeht, in einen grossen mit heller Schleimmasse gefüllten Raum fortsetzen, der etwa zur Hälfte mit Epithel ausgekleidet ist und in der Mitte einen epithelumkleideten Körper enthält, der sich in der Serie als Querschnitt einer aus der oberen Wand hervorgehenden polypösen Erhebung ausweist. Zur anderen Hälfte grenzt der Schleim an das Bindegewebe.



Fig. 14.

Der helle Drüsenraum der Fig. 13 bei starker Vergrößerung, aus anderem Schnitt. Der hier zweigeteilte Raum enthält eine homogene Schleimmasse, ist oben mit Zylinderepithel ausgekleidet, das unten fehlt. A ein quergetroffener in das Lumen wachsender Zapfen.

Bei stärkerer Vergrößerung gibt Fig. 14 die Verhältnisse wieder. Sie entspricht wieder einem anderen Schnitt und zeigt noch weniger Epithelauskleidung als Fig. 13.

In dieser zweiten Stelle ist einerseits das Epithel schon ein wenig weiter nach unten vorgedrungen als an der ersten, vor allem aber ist die Schleimansammlung oder wenigstens seine Quellung beträchtlicher und demgemäss der Lymphraum viel mehr dilatiert.

Nun zu den beiden anderen Stellen, an denen eine Tiefenwucherung des Epithels noch nicht stattgefunden hat. Sie liegen nebeneinander am unteren Rande derselben Einsenkung und zwar in den Schnitten, denen der zweite Epitheleinbruch entspricht.

Fig. 15 gibt die eine von beiden wieder. Der Drüsenraum D öffnet sich nach unten und setzt sich fort in einen grösseren mit Schleim angefüllten Raum, der durch das Epithel, soweit es in ihn hineinreicht und zum kleineren Teil auch durch Bindegewebe scharf begrenzt sind, im übrigen aber sich in die Umgebung verliert und zwar offenbar dadurch, dass der Schleim die fibrilläre Binde substanz infiltriert und so auseinanderdrängt. Nach unten setzt er sich in eine

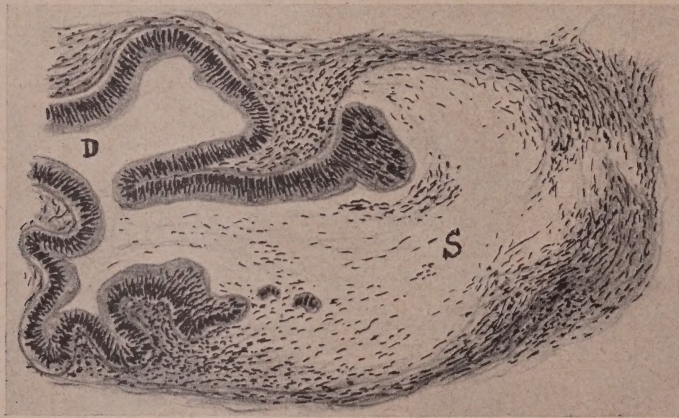


Fig. 15.

Aus dem unteren Rande einer Einsenkung des Polypen der Fig. 9 (s. Text). Das Drüsenende D ist nicht geschlossen, sondern öffnet sich durch eine Lücke gegen das Bindegewebe und lässt Schleim S austreten, der das Bindegewebe infiltriert.

Art unregelmässig begrenzter Spalte fort. An der zweiten Stelle treffen wir ähnliche Befunde.

Von einem deutlichen Tiefenwachstum des Epithels ist in diesen Abschnitten noch keine Rede, aber die Gegenwart vieler Mitosen auch in ihm ist ein Beweis für seine dauernde Wucherung und ein genügender Grund zur Annahme, dass auch hier schliesslich ein die Grenze überschreitendes Wachstum zustande gekommen sein würde.

Es ist nun sofort klar, dass alle diese durch die Gegenwart von Schleim ausgezeichneten Teile dem Verhalten des Gallertkrebses entsprechen. Insbesondere kann man das in Fig. 14 dargestellte Bild ohne weiteres als Gallertkrebs bezeichnen. Das wird

noch klarer, wenn man diese Karzinomform genetisch etwas genauer ins Auge fasst.

Anhang: Der Gallertkrebs.

Wir wissen, dass der Schleim im Gallertkrebs nicht im Lumen völlig geschlossener Drüsenhöhlräume liegt, sondern dass er kleinere und grössere im Schnitt rundlich und buchtig erscheinende Räume ausfüllt, die aber untereinander vielfach zusammenhängen, also schleimerfüllte Kanäle darstellen. Das Epithel liegt in jüngeren Abschnitten der Wand nur teilweise an oder es findet sich in mannig-

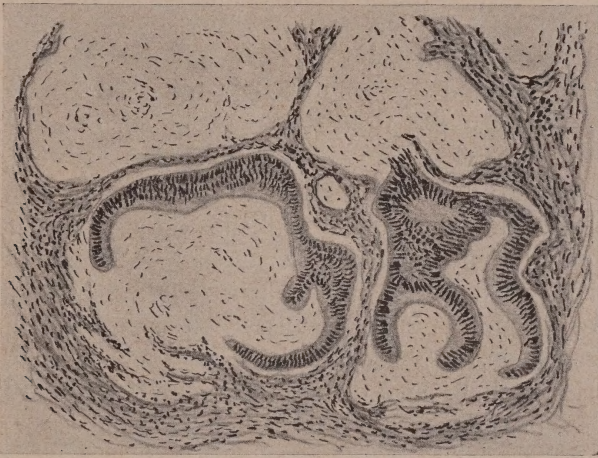


Fig. 16.

Aus dem Rande eines Gallertkrebses. Die Epithelräume (Drüsen) sind nicht geschlossen, sie öffnen sich gegen das Bindegewebe und lassen Schleim antreten, der in das Bindegewebe vordringt. Oben zwei epithelfreie mit Schleim erfüllte Alveolen.

fachen Formationen oder in seinen einzelnen Zellen in den Schleim eingelagert, in dem es schliesslich ganz zugrunde geht. Man stellt sich in den Fällen, in denen die Epithelien in zusammenhängenden drüsenähnlichen Bildungen im Schleim liegen, gern vor, dass dieser von ihnen zwischen sich und das Bindegewebe abgeschieden worden sei: Und so habe ich es mir lange Zeit auch gedacht. Aber dem stellt sich ein Bedenken entgegen. Man müsste ja annehmen, dass das Epithel, völlig abweichend von der sonstigen in den Drüsenraum erfolgenden Sekretion, nunmehr in gerade entgegengesetzter Richtung über seine basale Fläche hinaus den Schleim ausschiede. Das wird man sich nicht wohl denken können. Es ist auch nicht erforderlich, diese schwierige Annahme zu machen, denn wenn man die Rand-

partien untersucht, an denen der Krebs in die Nachbarschaft vordringt und sich noch in jüngeren Stadien befindet, so kommt man zu folgenden Ergebnissen. Überall da (Fig. 16), wo am Rande des Tumors schleimerfüllte Alveolen vorhanden sind, bildet deren Epithel keine allseitig geschlossenen Räume. Das kann man meist in beliebigen Schnitten feststellen, manchmal allerdings muss man Serienschnitte zu Hilfe nehmen. Dann findet man die Lagen des Epithels hier und da breit oder enge durchbrochen und aus den Lücken tritt Schleim gegen das Bindegewebe aus und in es hinein. Es handelt sich also um die oben schon beschriebenen Zustände. Und auch hier ist die Erklärung darin gegeben, dass der in gewöhnlicher Konzentration gebildete Schleim in der Lymphe des Bindegewebes aufquillt und so bald den grössten Anteil an der Ausfüllung der weiten Räume nimmt, an deren Wand das Epithel zunächst noch festsitzt. Während das geschieht, wächst das Epithel weiter, indem es entweder auf der Innenfläche der schleimerfüllten Spalten weiterkriecht, oder neue Sprossen in das Bindegewebe hineintreibt, die dann teils zunächst wirkliche abgeschlossene drüsenähnliche Bildungen darstellen, oder nur einfache zungenförmig oder sonstwie gestaltete Fortsätze. Im ersteren Falle bilden sich dann zunächst Figuren, die dem einfachen Zylinderepithelkrebs entsprechen, also noch nicht die Charaktere des Gallertkrebses tragen. Erst dadurch, dass auch hier Lücken in den Epithellagen entstehen, aus denen das Sekretionsprodukt gegen das Bindegewebe austreten kann, kommt es auch in diesen Teilen zur Ausbildung des Gallertkrebses.

In den älteren Teilen, in denen die Aufquellung des Schleimes Fortschritte macht, drängt er sich bald auch zwischen das anfänglich noch anhaftende Epithel und das Bindegewebe, löst beide voneinander, schiebt ersteres von letzterem ab und tiefer in den Schleim hinein. So finden wir das Epithel in den späteren Stadien in den mittleren Teilen der Höhlen wieder.

In den Fällen, in denen die Epithelien nicht zusammenhängende Formationen bilden, handelt es sich darum, dass sie sich frühzeitig einzeln und gruppenweise voneinander und von der Unterlage lösen, während der schon vorher oder während der Trennung gebildete Schleim aufquillt.

Indem nun aber das von dem Epithel gebildete Muzin in der Gewebsflüssigkeit aufquillt, in ihr sich überall hin ausbreitet und die Stützsubstanz infiltriert, kommt der makroskopisch diffuse gallertige Zustand des Karzinoms zustande. Dabei werden die Bindegewebsfibrillen auseinandergedrängt, sie bilden nicht mehr wie sonst das

scharf umgrenzte, alveolär gebaute Stützsystem, sie ziehen vielmehr in lockerer Anordnung durch die homogene Substanz und verlieren sich in den am stärksten veränderten Teilen bis auf geringe Reste oder ganz.

Es ist begreiflich, dass man aus solchen Bildern hat schliessen wollen, dass die gallertige Beschaffenheit, wenigstens in einem Teil der Fälle, ein Produkt des Bindegewebes sei. Aber weshalb denn nun gerade in gewissen Karzinomen diese schleimige Umwandlung der Stützsubstanz eintreten sollte, blieb völlig unerklärt. Wir kennen sonst im Bindegewebe eine typische Vermehrung und wässerige Aufquellung des Muzins nur im Myxom und bei ihm handelt es sich doch um etwas ganz anderes als im Gallertkrebs. Diese beiden Tumoren haben miteinander nicht das geringste zu tun. Im Gallertkrebs liegt kein typisches Schleimgewebe mit charakteristisch geformten und angeordneten Zellen, sondern nur eine Aufquellung der Binde substanz vor. Nichts deutet hier histologisch auf einen selbständigen Prozess.

Wenn wir also ausserhalb des Gallertkrebses Ähnliches nicht kennen, so ist es selbstverständlich, dass eben der Krebs als solcher, d. h. das Epithel die Schuld an der schleimigen Metamorphose trägt und das Verständnis dieses Zusammenhanges gewinnen wir eben sehr leicht auf die oben angegebene Weise. Es ist eben das Epithel, das den Schleim produziert, der dann in die Umgebung austritt und aufquillt.

So vermeiden wir jede Schwierigkeit und haben nicht mehr nötig, wie es geschehen ist, zwei Formen des Gallertkrebses zu unterscheiden, die eine, in der das Bindegewebe, die andere, in der das Epithel den Schleim geschaffen haben soll. Die Befunde in den Gallertkrebsen stimmen ja freilich nach der Intensität des Prozesses, nach den relativen Mengenverhältnissen des Schleimes und des Epithels und nach der Lagerung dieser beiden Bestandteile nicht immer überein. Aber die Unterschiede leiten sich daraus ab, dass die Lückenbildung im Epithel und der Austritt des Sekretes bald umfangreicher ist und damit zu stärkerer Quellung und Infiltration führt, bald weniger ausgedehnt, so dass das Muzin sich hauptsächlich innerhalb der drüsigen Hohlräume findet.

Wir kommen damit auf den Ausgangspunkt dieser Erörterungen über den Gallertkrebs zurück. Wir sahen, dass die in ihm, bzw. in seinen Randteilen erhobenen Befunde d. h. das Auseinanderweichen der Epithels und der Schleimaustritt sich im wesentlichen decken mit denen, die wir an dem Rektumkarzinom feststellen konnten. Und sie

sind ebenso identisch mit denen, die ich an einem Magenkrebs in den „Beiträgen zur Entstehung der Geschwülste“ geschildert habe. In beiden Fällen gelangte der Schleim in die Lymphspalten des Bindegewebes, in die das Epithel freilich zunächst nur an wenigen Stellen, in dem Rektumkarzinom nur an zweien nachfolgte. Aber diese Tatsachen genügen, um es begründet erscheinen zu lassen, wenn wir in den Vorgängen des Schleimübertrittes mit daran anschliessendem Epithelwachstum die Anfangsstadien eines Gallertkrebses sehen.

b) Kleines „beginnendes“ Karzinom des Magens.

Bei einer älteren Frau fand sich 2 cm vom Pylorus entfernt eine unregelmässig begrenzte, etwa 13 zu 12 mm im Durchmesser



Fig. 17.

Senkrechter Durchschnitt durch einen polypösen Schleimhautbezirk des Magens. O, O beiderseits normale Schleimhaut. P, P Randeile des Polypen, in dem median das beginnende (kleine) Karzinom A, in das Gewebe des Polypen infiltrierend vordringend. Bei A Durchwucherung der Muscularis mucosae. Wegen i und a siehe Fig. 19 und 20. S Muskularis.

haltende und etwa 2 mm prominierende Stelle mit leicht unebener, etwas zottiger Oberfläche und ziemlich rasch abfallendem Rande. Irgendwelche Zeichen, dass es sich um ein Karzinom handeln könnte, waren bei blossem Auge nicht aufzufinden.

An senkrechten Durchschnitten, die serienweise angelegt wurden, lassen sich folgende Verhältnisse leicht feststellen (Fig. 17). Die Prominenz besteht dem grössten Teile nach an beiden Seiten, d. h. von der Fläche gesehen ringsum, mit Ausnahme eines ungefähr in der Mitte gelegenen Abschnittes, aus einem Gewebe, das den oben besprochenen Polypen mit embryonaler Drüsenstruktur durchaus entspricht. Es sind die Bezirke P P der Figur 17, an die beiderseits die normale Schleimheit o o angrenzt. Die Muscularis mucosae geht von o gleichmässig unter P und ist scharf dagegen abgegrenzt. Sowohl die oberste Lage der normalen Mukosa wie die der Prominenz

ist kernlos, aber nicht wegen einer Nekrose, sondern offenbar wegen postmortalen Verdauungsvorgänge. Die Leiche hatte mehr als 24 Stunden gelegen.

Die ganze Hervorragung gibt sich danach mikroskopisch als flaches aber breites Schleimhautadenom zu erkennen, das seiner Bedeutung nach mit den stärker vorspringenden Polypen in eine Kategorie gehört.

So weit wäre von Karzinom noch keine Rede. Nun fällt aber in der Mitte der Prominenz unter A ein 3 mm breiter Abschnitt auf, der ein ganz anderes Aussehen hat. Er ist viel dichter und gleichmässiger gefügt, sehr kernreich und lässt bei Lupenvergrösserung, bei der die Fig. 17 gezeichnet wurde, bestimmte Strukturen nur unsicher hervortreten. Dieser Bezirk unterscheidet sich an seiner Grenze beiderseits ohne weiteres von der embryonalen Mukosa. Gegen die Muscularis mucosae aber ist er nicht begrenzt; er verliert sich in sie.

Bei etwas stärkerer Vergrösserung nimmt man aber in dem zellreichen Gewebe dieses Abschnittes eine alveoläre Struktur war, wie sie dem Karzinom zukommt (vergl. die zu anderen sogleich zu besprechenden Zwecken wiedergegebene Figur 18). Man sieht vielgestaltige und rundliche Zellhaufen, die sich durch etwas dunklere Färbung und grössere Kerne abheben, die ferner aus epithelial angeordneten Zellen aufgebaut sind, die manchmal drüsenähnlich zusammenstehen. Sie haben eine freilich meist nur wenig ausgeprägte, kurz zylindrische oder kubische Gestalt. Es handelt sich also um ein Karzinom, dessen Epithelien solide Haufen und Stränge bilden oder hier und da ihre Abstammung von Drüsen noch durch entsprechende Anordnung zum Ausdruck bringen.

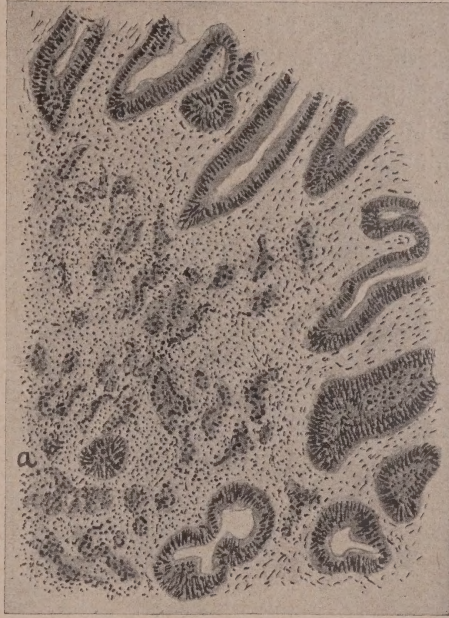


Fig. 18.

Grenze des Karzinoms und des Polypen der Fig. 17, rechter Rand. Rechts oben und unten Drüsen des Polypen, von links her zwischen die Drüsen einwachsende Alveolen des Karzinoms. Rechts von a eine komprimierte Drüse des Polypen.

Wir haben es demnach strenge genommen, nicht mehr mit einem beginnenden, sondern mit einem bereits fertigen Karzinom zu tun, aber jedenfalls dem kleinsten, das im Magen bisher beschrieben wurde.

Es erscheint aber notwendig die karzinomatöse Natur genauer zu begründen. Das gelingt leicht an der Hand dreier Befunde.

Der erste Grund ist die Beziehung des Bezirkes A zu den seitlichen Partien P-P. Ich sagte, dass das beiderseitige Gewebe deutlich verschieden sei. Aber es lässt noch mehr zeigen. Wenn man die Grenze bei Lupenvergrößerung, Fig. 17, betrachtet, so sieht man schon, dass die zellige Beschaffenheit des mittleren Abschnittes

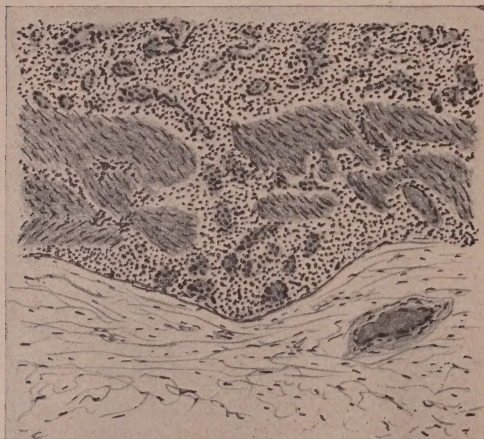


Fig. 19.

Untere Grenze des Karzinoms der Fig. 17 etwa bei i eines anderen Schnittes. Oben Karzinom, darunter die Muscularis mucosae, in die die Krebsalveolen vordringen, unten die Submukosa.

sich zwischen die Drüsen der seitlichen fortsetzt. Klarer macht sich das bei stärkerer Vergrößerung geltend. Man erkennt (Fig. 18) einerseits rechts die charakteristischen Drüsen ohne typische Differenzierung und von links kommend das Karzinombesser, dessen epitheliale Alveolen, die sich zwischen die Drüsen vorschieben. Unten links bei a haben sie einen Drüsenkanal bereits umwachsen und beeinträchtigt.

Schon in diesem kleinen Karzinom tritt also deutlich das Ausschüßherauswachsen des Tumors zutage, das ich als charakteristisch und

für das Verständnis unentbehrlich bei allen Tumoren und insbesondere bei dem Krebs nachgewiesen habe. Es lässt sich in allen Schnitten und auf jeder Seite überall nachweisen.

Der zweite Grund ist darin ausgeprägt, dass das Gewebe des Karzinoms sich an mehreren Stellen in die Spalten der Muscularis mucosae hinein — und vielfach auch durch sie hindurchdrängt. Es findet sich hier und da schon an der Unterfläche der Muskulatur, wie es z. B. in Figur 19 dargestellt ist, die ungefähr der Stelle i der Figur 17 entspricht. Man sieht den durchbrechenden karzinomatösen Gewebszug und bemerkt, wie er sich nach beiden Seiten in abnehmender Stärke ausbreitet.

Der dritte Grund ist gegeben in dem Umstand, dass an einer Stelle, dem Punkte a der Figur 17 entsprechend, bereits ein Lymphgefäß mit Krebsmasse vollgestopft ist und sich in dieser Form durch ca. 50 Schnitte erstreckt. In den ersten Präparaten ist es enger und wird allmählich weiter (D). Figur 20 ist nach diesen letzteren Befunden gezeichnet. In ihr ist noch an einer zweiten Stelle, bei B, ein ähnliches, kleineres Gebilde vorhanden, das aber nur durch wenige Schnitte verfolgt werden kann. Es geht unmittelbar über in einen karzinomatösen Gewebszug, der von oben her die Muscularis mucosae durchsetzt.

Diese drei Gründe sind mehr als hinreichend, um den karzinomatösen Charakter des medianen Bezirkes darzutun. Sie zeigen aber

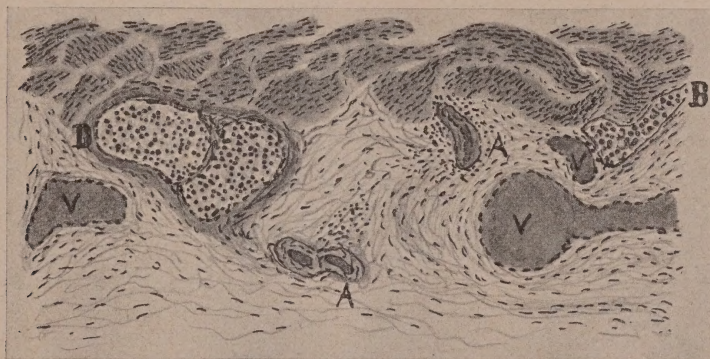


Fig. 20.

Aus dem Objekt der Fig. 17; der Stelle A dieser Figur entsprechend. Oben die Muscularis mucosae, unter ihr die beiden mit Krebsmasse vollgepfropften Lymphgefäße B und D. A, A Arterien, V, V Venen.

weiterhin, dass der an sich noch so kleine Krebs doch relativ bereits einen beträchtlichen Umfang erreicht hat. Versetzen wir uns in seiner Genese weiter zurück, so würden wir zunächst das krebserfüllte Lymphgefäß und die vielfache Durchbrechung der Muskularis wegzudenken haben. Sodann aber müssen wir das beiderseitige infiltrierende Wachstum immer weiter einschränken, während andererseits die zerstörten Drüsen immer mehr wieder hervortreten. Bei diesem Vorgehen lässt sich kein Zeitpunkt angeben, bei dem wir stehen bleiben und den wir als den der Krebsgenese ansehen sollten. Jedenfalls dürfen wir weit zurückgehen und die Entstehung des Krebses auf einen sehr kleinen Bezirk konzentrieren. Wie er hier freilich entstand, können wir nicht mehr sicher angeben. Nur das ist gewiss und deshalb ist das Objekt von besonderem Interesse, dass der

Tumor seinen Ausgang nahm von dem mittleren Teile eines flachen Polypen.

3. Beginnende Hautkrebse.

Die hier zu besprechenden beginnenden und kleinen Hautkarzinome habe ich zum Teil schon früher, aber meist nur in aller Kürze, nur als Illustrationen verwertet, ohne sie im Einzelnen, wie es nun geschehen soll, genauer zu schildern.

a) Beginnendes Lippenkarzinom.

Das in Figur 21 wiedergegebene beginnende Karzinom stellt eine 0,9 cm im Durchmesser haltende, höckrige, mit verhornten Massen

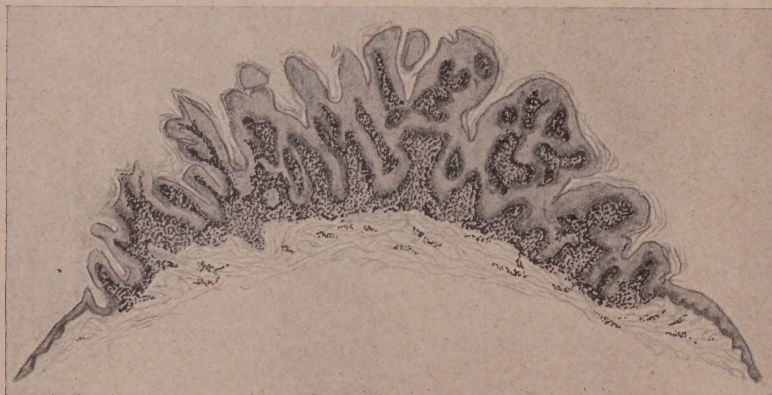


Fig. 21.

Beginnendes Lippenkarzinom. Man sieht eine zottige vielgestaltige Erhebung mit dickem Epithelüberzug, unter dem eine Schicht dichter zelliger Infiltration.

bedeckte Erhebung dar und wurde als Krebs exstirpiert. Der mikroskopische Durchschnitt zeigt einerseits eine vielgestaltige Wucherung des Epithels, andererseits eine sehr dichte zellige Infiltration des im Bereiche der Epithelveränderung gelegenen Bindegewebes. Das Epithel ist einmal wesentlich dicker als in den normalen Abschnitten und andererseits in der Fläche so beträchtlich gewachsen, dass es auf dem relativ kleinen Raum nur bei sehr reichlicher Faltung — so scheint es wenigstens im Schnitt — Platz finden konnte. In Wirklichkeit handelt es sich ja nicht eigentlich um Faltungen, sondern um vielgestaltige, kegelförmige, zottige, kolbige, schmalere und plumpere Erhebungen, die zentral aus einer mehr oder weniger verästigten Papille und peripher aus dem dicken Epithelüberzug bestehen. Die Papillen sind

im Schnitt natürlich nur zum Teil der Länge nach, zum anderen schräg und quer getroffen. Aber gegen das Bindegewebe ist das Epithel nicht mehr ganz in gleicher Höhe begrenzt, es ragt in etwas ungleiche Tiefe nach unten. Das hängt damit zusammen, dass es in die zellige Infiltration nicht mehr nur in Gestalt der normalen Leisten vorspringt, sondern dass es auch wurzelförmige, fingerförmige Fortsätze, Zapfen bildet, die sich nach abwärts verlängern.

Die zellige Infiltration ist ausserordentlich ausgesprochen, schneidet aber gegen die Subkutis in scharfer Grenze ab. Sie bildet also ein für sich bestehendes inter- und subepitheliales Feld. Doch sind in dem unter ihm liegenden Bindegewebe immerhin einige kleine Herdchen zelliger Anhäufung vorhanden.

Es handelt sich also in dem Objekt um eine in umschriebenem Gebiete einsetzende, an Bindegewebe und Epithel ablaufende, an letzterem allerdings besonders in die Augen fallende Wucherung, die zunächst noch wenig bietet, was auf die Entwicklung eines Karzinomes hindeutet. Doch ragen immerhin, zumal am rechten Rande der Figur 21 einzelne Zapfen schon deutlich unter das normale Niveau nach unten und verraten dadurch ihre Neigung zu weiterem krebsigen Tiefenwachstum.

b) Beginnendes Lippenkarzinom.

Dieses zweite Präparat stimmt in vieler Hinsicht mit dem ersten überein, ist aber schon weiter entwickelt. Auch bei ihm findet sich die sehr vielgestaltige Epithelwucherung in zottigen und kolbigen Erhebungen, auch in ihm die sehr starke zellige Infiltration mit der den Epithelerhebungen entsprechenden Bildung verzweigter Papillen. Aber einerseits ist das Gebiet grösser, es misst im Querdurchmesser 1,5 cm, und andererseits ist der Charakter des werdenden Karzinoms deutlicher festgelegt.

Sowohl die zellige Infiltration wie in ihr die Epithelsprossung ragen weiter nach unten. Man erkennt es daran (Fig. 22), dass die Zellanhäufung bis dicht an die quergestreifte Muskulatur heranreicht, dass von letzterer, was man in der bei Lupenvergrösserung gezeichneten Skizze nicht sehen kann, sogar einzelne Fasern zwischen die Rundzellen hineinreichen, von ihnen also umhüllt wurden und dass viele epitheliale Zapfen fast bis an den unteren Saum des zellreichen Gebietes, also auch bis dicht an die Muskulatur herangerückt sind. Dabei ist die Wurzelbildung des Epithels viel weiter vorgeschritten und an viel zahlreicheren Stellen, fast überall im Schnitt festzustellen.

Aber es ist noch etwas zu bemerken. Während im ersten Präparat sich die Wucherungen am Epithel und Bindegewebe einerseits nach aufwärts, andererseits nach unten ausgebildet haben, so dass an Stelle des jetzt veränderten Gebietes sich vor Beginn des Prozesses ein ungefähr ebenso grosses Feld normaler Haut befand, hat im zweiten Falle auch eine Flächenvergrösserung stattgefunden. Die Neubildung ist auch in sich nach allen Seiten grösser geworden. Man erkennt es am besten daran, dass am Rande die normale Epidermis beiseite geschoben und dabei gerade aufgerichtet wurde. Denken wir uns das beginnende Karzinom fortgenommen und über den so entstehenden Defekt die aufgerichtete Haut wieder herüber-



Fig. 22.

Schnitt durch die Hälfte eines beginnenden Lippenkarzinoms. Man sieht eine zottige mit dickem Epithel überkleidete Erhebung. Darunter eine Zone dichter zelliger Infiltration.

geklappt, so würde die noch übrig bleibende, allerdings immer noch grosse Lücke ungefähr den Bezirk anzeigen, in dem die Epithelwucherung und die zellige Infiltration einsetzte. In meiner Geschwulstlehre habe ich an der Hand der Figuren 462 und 463, 470 und 471, auf diese Ausbreitungsweise der Karzinome hingewiesen.

Das zweite Präparat zeigt also eine lebhafte nach oben, unten und nach der Seite erfolgende Proliferation der Epidermis und des zu ihm gehörenden Bindegewebes. Es zeigt aber ferner bereits ein weit deutlicheres zapfen- und wurzelförmiges Vordringen des Epithels in die Tiefe.

Im Anschluss an diese beiden beginnenden Lippenkarzinome erwähne ich aus der Literatur ein analoges von Schuchardt

(Langenbecks Archiv Bd. 43) beschriebenes Präparat. Auch in ihm tritt die subepitheliale zellige Infiltration und in sie hinein erfolgende Epithelzapfenbildung deutlich zutage.

c) Beginnendes Karzinom der Gesichtshaut.

An dem etwa 1,5 cm messenden Präparat fällt vor allem die hochgradige Epithelwucherung auf. Die Epidermis (Fig. 23) bietet wiederum vielgestaltige Erhebungen und eine mannigfaltige Abgrenzung gegen das Bindegewebe. Es ist dabei in sich massiger entwickelt, als in den beiden ersten Präparaten, mit denen es in der Anwesenheit reichlicher verhornter Massen auf seiner Oberfläche und in dem bei den Neubildungsvorgängen allerdings selbstverständlichen



Fig. 23.

Schnitt durch ein prominentes zottiges, mit dickem Epithel bekleidetes Hautgebiet, in dem links eine Stelle mit dichter zelliger Infiltration, einem beginnenden Karzinom entsprechend, hervortritt.

Umstände übereinstimmt, dass der ganze Bezirk sich deutlich über das normale Niveau der Nachbarhaut erhebt.

Das unter dem Epithel liegende Bindegewebe ist nicht als Ganzes infiltriert, es zeigt vielmehr in der Hauptsache die Veränderungen, die man im höheren Alter findet und auf die Borrmann grossen Wert gelegt hat. Es ist „kollagen“ entartet, aufgequollen, homogener und heller, d. h. weniger gefärbt als die tiefer liegende Schicht. Aber dass auch in ihm Wachstumsvorgänge ablaufen, zeigt die Bildung der sich weit über die normale Höhe in das verdickte Epithel hinauferstreckenden Papillen und andererseits die in zahlreichen kleineren und grösseren Flecken nachweisbare zellige Infiltration. Sie ist an einer Stelle, „nahe dem linken Rande der Figur 23 besonders ausgedehnt und intensiv und gerade hier lässt sich eine für beginnende Karzinome charakteristische Epithelwucherung nachweisen. In Figur 24 sieht man einen grossen Epithelkolben weit von oben nach unten ragen. Rechts läuft ein zweimal unterbrochener

Drüsenkanal, dessen Lumen nicht sichtbar ist, nach abwärts. Das den Epithelkolben umgebende Bindegewebe ist teils zellenreich, teils zellig infiltriert. Er selbst ist unregelmässig gebaut, in einem zackigen Spaltraum E zerfallen und hier mit Leukozyten durchsetzt. Er zeigt eine von der Norm abweichende Beschaffenheit seiner Epithelien, die zumal in den mittleren Teilen deutlich grösser und grosskerniger als sonst sind und nicht so regelmässig angeordnet erscheinen. Unten rechts bei H findet sich eine Alveole, die über den im ganzen rund-



Fig. 24.

Der zellig infiltrierten Stelle der Fig. 23 entsprechend. Man sieht einen grossen Epithelkolben mit spaltförmigem Zerfall E. Bei H Plattenepithelinsel im Bindegewebe. Bei T, T, T Drüsengang.

lichen Umfang des Kolbens in das Bindegewebe vorgedrungen und mit meist verhornenden Epithelien gefüllt ist. Auch sonst sind in dem zellreichen Bindegewebe anderer Schnitte einzeln eingewanderte Epithelien vorhanden, die zum Teil verhornt und manchmal in Riesenzellen eingeschlossen sind, wie es ja in Karzinomen mehrfach beschrieben wurde.

Wir haben es also mit einer aus gewuchertem Epithel und Bindegewebe bestehenden Neubildung zu tun, in der in einem zellig infiltrierten Gebiet ein karzinomatöses Tiefenwachstum des Epithels stattfindet.

d) Beginnendes Karzinom des Augenlides.

Das kleine, nur 4 mm messende Objekt wurde als Karzinom exstirpiert. Es repräsentiert für das blosse Auge eine flach kegelförmige Erhebung, die mit Hornmassen bedeckt ist. Unter der Lupe bildet es eine mehrhöckerige Erhebung. Die einzelnen Höcker sind einerseits von dem erheblich verdickten Epithel, andererseits von den in ihm aufsteigenden bindegewebigen Papillen gebildet.

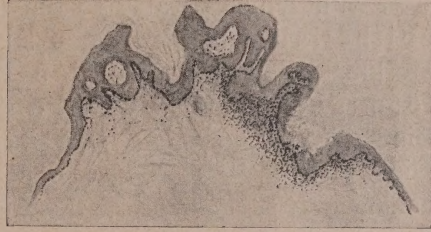


Fig. 25.

Warzige, mit dickem Epithel bekleidete Erhebung der Haut des Augenlides.

Das Bindegewebe (Fig. 25) ist nicht gleichmässig verändert, teils nur mässig zellreich, teils stark zellig infiltriert. Ersteres ist in der linken Hälfte, letzteres in der rechten der Fig. 25 der Fall. So weit handelt es sich also um eine aus Epithel und Bindegewebswucherung resultierende Erhebung einer umschriebenen Hautstelle. Aber es finden sich auch abgesehen von dem makroskopischen und klinischen Verhalten histologische Merkmale eines beginnenden Karzinoms.

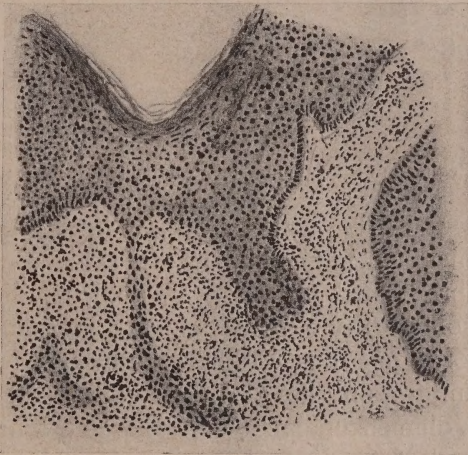


Fig. 26.

Aus der zellig infiltrierten Partie der Fig. 25. Man sieht einen schmalen in das zellig infiltrierte Bindegewebe vordringenden Epithelzug.

Über dem zellärmeren Bindegewebe bildet das Epithel nach unten eine Begrenzung durch plumpe Leisten bezw. Zapfen, im Bereich der zelligen Infiltration kommt aber weiteres hinzu. Zunächst sieht man an dem Lupenbild die Grenze zwischen den beiden Bestandteilen nicht überall deutlich und bei stärkerer Vergrößerung ergibt sich, dass (Fig. 26) hier schmalere Epithelwurzeln sich aus den dickeren Lagen heraus in die zellreiche Substanz fortsetzen und in ihr nach verschiedenen Richtungen verlaufen. Sie sind nicht scharf begrenzt, besonders deshalb, weil die Rundzellen der Infiltration auch zwischen den äusseren Epithellagen der Wurzeln gefunden

werden. Sie weichen dadurch charakteristisch von der übrigen Epidermis ab, die fast überall durch ihre unterste leicht zylindrische, senkrecht zum Bindegewebe gestellte Zellreihe von diesem abgesetzt erscheint.

Wir haben es also zu tun mit einer zunächst bindegewebig-epithelialen höckerigen Erhebung, die nur da histologische Merkmale des beginnenden Karzinoms in Gestalt wurzelförmiger Tiefenwucherung des Epithels zeigt, wo das Bindegewebe durch starke zellige Infiltration verändert ist. Die Verhältnisse sind also denen des vorigen Präparates durchaus analog.

e) Beginnendes Karzinom des Augenlides.

Das als beginnendes Karzinom exstirpierte Präparat zeigt im Schnitt, beiderseits von normaler Haut begrenzt (Fig. 27), ein 0,5 cm

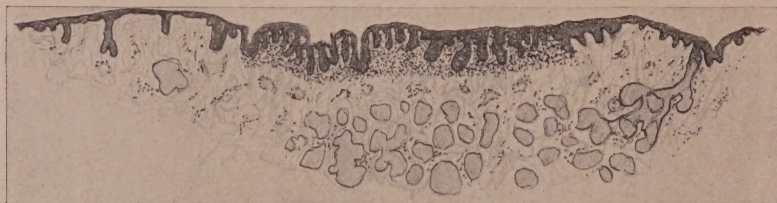


Fig. 27.

Beginnendes Karzinom des Augenlides. Median das Krebsgebiet mit verlängerten Epithelzapfen in stark zellig infiltriertem Bindegewebe. Darunter zahlreiche Talgdrüsen.

messendes Gebiet, in dem die Neubildung einsetzt. Man sieht in ihrem Bereich keine Prominenz, die man doch eigentlich erwarten sollte. Denn man bemerkt in dem Gebiet eine so ausgesprochene Zunahme des Epithels auf der einen, eine so beträchtliche zellige Infiltration des Bindegewebes auf der anderen Seite, dass eine Volumenzunahme notwendig erscheint. Wenn sie trotzdem fehlt, bedarf es einer besonderen Erklärung, auf die ich nachher eingehe.

Die Epithelvermehrung macht sich aber nicht durch papilläre, zottige Erhebungen wie in den früheren Präparaten geltend, sondern ausschliesslich durch Tiefenwachstum. Man erkennt zahlreiche, in ziemlich gleichen Abständen aufeinander folgende Epithelwurzeln, Epithelzapfen, die teils einfach fingerförmig, teils, aber nur wenig ausgeprägt, verzweigt sind. Sie ragen nicht alle gleich tief nach unten und auch die am weitesten entwickelten sind nicht länger als etwa die Ausführungsgänge benachbarter Talgdrüsen. Es ist also

in erster Linie ihre erhebliche Vermehrung, die als Ausdruck der Wucherungsvorgänge anzusehen ist. Aber gerade in ihr prägt sich unzweifelhaft das beginnende Karzinom aus. Wären nur einzelne in weiten Abständen verteilte Zapfen zugegen, so könnte man fragen, ob es sich nicht etwa nur um etwas modifizierte Talgdrüsengänge oder auch Haarschäfte handelte, also etwa um solche Gebilde, wie sie links ausserhalb des Gebietes der Neubildung sichtbar sind. Aber ihre grosse Menge zeigt, dass eine ausserordentlich lebhafte wurzelförmige Aussprossung in die Tiefe also unter das normale Niveau stattgefunden hat.

Alle diese Zapfen stecken in einem stark zellig infiltrierten Bindegewebe, über dessen Bereich sie noch irgendwo in die Subkutis hineinragen. Die zellige Infiltration selbst, die im Bereich der Epithelsprossenbildung überall gleichmässig ausgesprochen ist, schneidet am unteren Saume in ähnlicher Weise scharf ab, wie in den beiden ersten Präparaten.

Die freie Fläche des Wucherungsbezirktes ist nicht überall glatt. An einzelnen Stellen finden sich Einsenkungen, die wie Spalten oder auch wie Drüsenausführungsgänge in die gerade dort befindlichen Zapfen hineinragen. Und schon



Fig. 28.

Eine Stelle aus Fig. 27. Man sieht die starke zellige Infiltration und darin die Epithelzapfen, die mit drüsenähnlichen Lumina versehen sind.

bei Lupenvergrösserung fällt an diesen hier und dort etwas auf, was an drüsige Strukturen erinnert. Man nimmt nämlich in ihnen einzelne helle Spalten und rundlichere wie Drüsenlumina aussehende Räume wahr.

Bei stärkerer Vergrösserung (Fig. 28) bietet sich folgendes Bild. Man sieht, teils in Verbindung mit den von oben sich einsenkenden Spalten, teils und vorwiegend ohne im Schnitt nachweisbaren Zusammenhang mit ihnen kanalförmige und rundliche Lücken, die zunächst von einem senkrecht zu ihrem Lumen gestellten Epithel umgeben werden. Sie verhalten sich also alle ähnlich wie aus-

führende Kanäle, von sekretorischem Epithel ist nichts wahrzunehmen. Genauerer erkennt man bei weiterer Steigerung der Vergrösserung. In der Fig. 29 habe ich einen Zapfen mit besonders weitem, aussen mündenden Kanal wiedergegeben. Es ist klar zu sehen, dass er überall von einem senkrecht zu seinem Verlauf stehenden Zylinder-epithel begrenzt wird, an das sich aussen das gewöhnliche Platten-epithel anschliesst.

In diesem Präparat liegt also ein beginnendes Karzinom vor, dessen Epithelsprossen in rudimentärer Form die Drüsen-entwicklung nachahmen. Das ist einmal von Interesse, weil die wurzelförmige Tiefenwucherung schon oft und ausgiebig auch



Fig. 29.

Ein Epithelzapfen der Fig. 27 bei starker Vergrösserung. Der Zapfen enthält ein zentrales, vielgestaltiges, durch zylindrisch gestelltes Epithel ausgekleidetes Lumen.

von mir mit der normalen Drüsenbildung verglichen worden ist. Ich komme unten darauf zurück. Sodann aber darf vorausgesetzt werden, dass die Ansätze der Drüsen- nachahmung nicht auf diese ersten Karzinomanfänge beschränkt bleiben würden, dass vielmehr auch das schliesslich entstehende voll ausgebildete Karzinom ähnliche Bildungen aufweisen würde. Somit führt uns dieses Präparat auf die Genese der bald mehr bald weniger an Drüsen erinnernden Krebsformen der Haut. Von den vorhergehenden Karzinomen unterscheidet sich nun dieses fünfte anscheinend durch

ein wesentliches Merkmal. Dort konstatierten wir jedesmal als Einleitung zur Krebsgenese eine gemeinsame, zunächst histologisch nicht sicher auf Krebs zu beziehende Wucherung des Epithels und des Bindegewebes und eine daraus sich ergebende Prominenz. Diese ist hier in den Schnitten nicht wahrzunehmen. Aber sie muss doch wohl früher vorhanden gewesen sein. Sonst müsste man ja annehmen, dass die Epithelneubildung und die Zellvermehrung des Bindegewebes lediglich an Stelle des zugleich in gleichem Maasse untergehenden normalen Bezirkes getreten seien und dass nur deshalb die grosse Menge der neuen Zellen keine Volumenzunahme mit sich brachte. Diese An-

nahme dürfte kaum zutreffen. Viel wahrscheinlicher ist es, dass auch hier die Neubildung anfänglich prominierte, dass sich aber die vorspringenden Teile, d. h. die obersten Epithellagen allmählich mehr und mehr abstiessen. Dagegen spricht nicht etwa die Kontinuität des Epithelüberzuges. Denn selbst bei tief ulzerierten Karzinomen finden wir manchmal noch eine überall zusammenhängende Epitheldecke. Ich habe in Fig. 460 meiner Geschwulstlehre einen derartigen Fall abgebildet.

Diese Wachstumsvorgänge sind folgendermassen aufzufassen. Die Neubildung des Epithels geht nicht nur, wenn auch am lebhaftesten an den Wurzeln im Bindegewebe vor sich, sie erfolgt auch in den höheren Lagen neben und über den Spitzen der Papillen, die so von allen Seiten komprimiert und langsam nach unten gedrängt werden. In der normalen Haut halten sich beide Bestandteile das Gleichgewicht, hier überwiegt das Epithel. Es rückt aber nicht mehr wie in der Norm vorwiegend nach oben, sondern dringt hauptsächlich nach unten vor. Wenn es daher an der freien Fläche sich ebenso lebhaft wie sonst oder noch lebhafter abstösst, so muss es allmählich mehr und mehr in die Tiefe sinken.

So ist also auch für den uns hier beschäftigenden Fall anzunehmen, dass ursprünglich eine Prominenz bestand. Doch mag sie geringer gewesen sein als in den anderen Objekten, weil das die Drüsengenese mehr als sonst nachahmende Epithel vielleicht von Anfang an ausgesprochener in die Tiefe wuchs.

Jedenfalls zeigt auch dieses Präparat die Genese des Karzinoms auf der Basis einer zelligen Umwandlung des Bindegewebes.

f) Beginnendes Karzinom der Nase.

Bei einem Manne, dem ein Lippenkarzinom exstirpiert worden war, fanden sich an der Seite der Nase zwei kleine Erhebungen, die mit Horn bedeckt und karzinomverdächtig waren. Die eine soll hier, die andere unter g) beschrieben werden.

Die erste nur $1\frac{1}{2}$ mm im Durchmesser haltende Prominenz ist in Figur 30 bei Lupenvergrösserung wiedergegeben. Sie ist pyramidenförmig. In ihrem Bereich ist das Epithel stark verdickt und in breiten dicht gedrängten Zapfen nach unten entwickelt, so dass in diesem Schnitte für Bindegewebe nur wenig Raum bleibt.

Besonders auffallend ist (Fig. 30) die ausgedehnte talgdrüsenähnliche Neubildung des Epithels in den unteren Teilen der meisten

Zapfen, die infolgedessen etwa zur Hälfte so hell aussehen wie die weiter unten gelegenen typischen Talgdrüsenalveolen. Diese stehen

aber nicht etwa mit jenen Zapfen in Zusammenhang, sie gehören vielmehr zu Ausführungsgängen, die seitlich der Basis der Pyramide ausmünden, im Schnitt aber nicht getroffen wurden. Die Umwandlung der Zapfen ist also ein selbständiger, den Drüsen nur analoger, nicht bis zu Ende durchgeführter Prozess, der den unvollkommenen Drüsengangbildungen des vorigen Präparates an die Seite zu stellen ist und daran erinnert, dass nach meinen Untersuchungen (Archiv für Entwicklungsmechanik Bd. 18) regenerativ

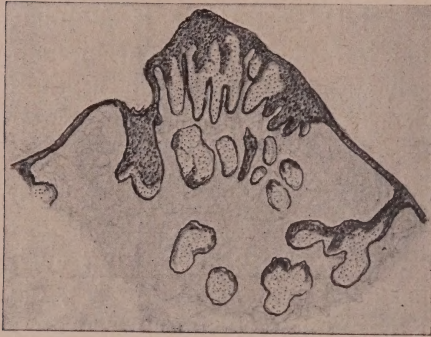


Fig. 30.

Beginnendes Karzinom der Nasenhaut. Pyramidenförmige Erhebung mit verdicktem Epithel und verlängerten, teilweise mit Talgdrüsenepithel versehenen Zapfen.

neugebildete Epithelsprossen auch beim Erwachsenen noch Talgdrüsen erzeugen können.

Diese gesamte Epithelwucherung, die bei ihrer Masse not-



Fig. 31.

Aus dem Objekt der Fig. 30. Anderer Schnitt. Man sieht das verdickte Epithel und darunter das zellig umgewandelte Bindegewebe. Unten mehrere talgdrüsenähnlich umgewandelte Epithelkolben.

wendig zu einer deutlichen Hervorragung führen musste, hat aber noch nichts eigentlich Karzinomatöses an sich.

Das ist anders in einer Reihe anderer Schnitte, von denen einer bei stärkerer Vergrößerung in Figur 31 dargestellt ist.

Hier erscheint die Erhebung weniger zugespitzt, weniger pyramidenförmig. An ihrer Basis ragt von rechts und links ein plumper Kolben nach innen, der in der eben angegebenen Weise partiell talgdrüsenähnlich aussieht. Im übrigen ist die Prominenz zwar mit verdichtetem, aber nur verhältnismässig wenig papillär abgesetztem Epithel bedeckt. So bleibt hier ein grösserer zentraler Raum, der

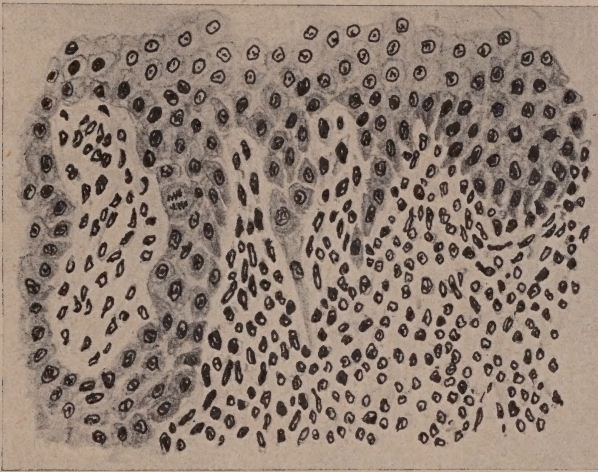


Fig. 32.

Aus der Fig. 31 (oben links). Zellige Infiltration des Bindegewebes und Einwachsen von Plattenepithel.

mit einem kernreichen, mit weiten Gefässen versehenen Bindegewebe ausgefüllt ist.

Auch hier ist zunächst, ohne schärferes Zusehen von einer Karzinomentwicklung nicht viel zu entdecken. Aber oben links findet sich eine Stelle, an der ein in der Norm nicht zu beobachtendes Einwachsen in das Bindegewebe stattfindet. Dieser Bezirk ist in Figur 32 bei starker Vergrößerung abgebildet. Von der oben liegenden dicken Epitheldecke ragen zwei sich nach unten zuspitzende Epithelsprossen in die Kutis. Sie bestehen aus einem grosszelligen nicht regelmässig angeordneten, dem Bindegewebe nicht palisadenförmig aufsitzenden, sondern beliebig gestellten Epithel, dessen unterste Zelle sich in dem linken Zapfen in der Wachstumsrichtung zuspitzt. Die kernreiche

Bindesubstanz, in der sie liegen, hat zu ihnen keine typische Beziehung, sie ist zellig, aber ohne charakteristische Anordnung.

In diesem Falle handelt es sich also um eine pyramidenförmige, durch Epithel- und Bindegewebswucherung bedingte Prominenz, in der die Zapfen grösstenteils eine talgdrüsenähnliche Ausbildung zeigen und in der an einer Seite eine dem Karzinom entsprechende Einsprossung in die Tiefe stattfindet.

g) Beginnendes Karzinom der Nase.

Dieses von der gleichen Nase wie das vorige stammende Objekt ist etwas grösser als dieses, es misst 3 mm. Sein krebsiger Charakter ist unzweifelhaft ausgeprägt und dient so zur Stütze der an dem kleineren Präparat vertretenen Auffassung.

Figur 33 gibt bei Lupenvergrösserung eine Übersicht. Man erkennt einen durch ziemlich zahlreiche Talgdrüsen ausgezeichneten

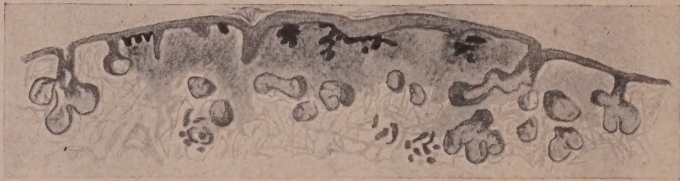


Fig. 33.

Beginnendes Karzinom der Nasenhaut. Epidermisdecke noch vollkommen, darunter dunkle zellig umgewandelte Zone. Vom unteren Rande der Epidermis gehen schwarze Zapfen in das Bindegewebe. Viele Talgdrüsen.

Hautbezirk, in dessen mittlerem Abschnitt die Kutis dunkler, grauer gehalten ist. Dieses Gebiet entspricht dem der Karzinomgenese. In ihm ist die Epidermis etwas dicker als sonst. Es ragt leicht konvex gebogen wenig über die angrenzende normale Haut vor. An der Unterfläche der aussen mit Hornschichten bedeckten Epitheldecke hängen mehrere schematisch schwarz gehaltene, zapfenförmige, zum Teil verästigte Gebilde, die naturgemäss in die dunklere Kutis hineinragen.

Figur 34 demonstriert den mittleren Teil eines der Schnitte bei stärkerer Vergrösserung. Wir sehen das Bindegewebe zellreich, teilweise rundzellig infiltriert, nur links in der Umgebung eines Talgdrüsenausführungsganges ist es zellärmer und in normaler Weise dem Epithel parallel gestreift. Da, wo es zellig ist, sieht man nur noch undeutlich die faserige Grundsubstanz, sie ist etwas homogener als sonst, aber auch noch anderweitig verändert. Denn in dem

Bindegewebe fehlen, wie aus der sich auf das gleiche Objekt beziehenden Figur 516 meiner Geschwulstlehre hervorgeht, alle elastischen Fasern. Es hat also mit der Wucherung in der Kutis zugleich eine Auflösung dieser Elemente stattgefunden. Man könnte allerdings auf den ersten Blick fragen, ob nicht das zellreiche Bindegewebe ganz neugebildet und deshalb ohne elastische Fasern sei, aber dem widerspricht entscheidend der Umstand, dass es sich in ungefähr gleicher Höhe mit dem nicht veränderten Bindegewebe in der Umgebung jenes Ausführungsganges und in den normalen Hautpartien befindet und dass in dieser die elastischen Bestandteile vollentwickelt sind.

In dieses modifizierte Bindegewebe hinein haben sich nun untereinander zusammenhängende Epithelzapfen eingesenkt. Sie bestehen

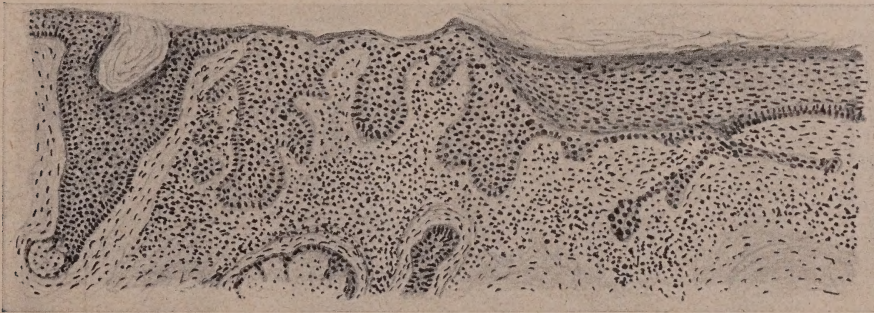


Fig. 34.

Stelle aus dem Objekt der Fig. 33. Zellige Infiltration des Bindegewebes. Median und rechts mehrere heller als die Epidermis aussehende in das Bindegewebe hineinragende Zapfen.

aus helleren grösseren Zellen als die normale Epidermis und gehen in der rechten Hälfte der Figur 34 von einem am unteren Rande der Epitheldecke entlang laufenden ebenso hellzelligen Saume aus, der offenbar nichts anderes darstellt als die durch Wachstumsprozesse umgewandelte tiefste Zelllage. Der am meisten rechts gelegene Spross teilt sich gleich nach seinem Abgang in zwei dünne Zweige, von denen der eine kolbenförmig endet. In der Mitte und rechts neben dem Ausführungsgang stossen die Zapfen fast direkt an die freie Oberfläche an. Hier muss die ursprünglich ebenfalls verdickte und prominierende Epidermis schon grösstenteils abgestossen sein. Das ist ja der Vorgang, der sich später über der ganzen freien Fläche des Krebses vollzieht. Die normale Epidermis, von der die Wucherung ausging, wird in voller Ausdehnung entfernt, so dass dann das Epithel des Karzinoms und zwar entweder kontinuierlich (siehe die Be-

merkungen zum vorigen Präparat) oder in seinem einzelnen Zapfen und Wurzeln freigelegt ist. (vergl. Fig. 453 und 465 meiner Geschwulstlehre).

Bei starker Vergrößerung (Fig. 35) lassen sich die Beziehungen des wachsenden zum alten Epithel noch deutlicher erkennen. Man sieht links eine Papille, an der das helle Epithel in doppelter Lage entlang läuft und von oben her als Zapfen sich einsenkt. Am rechten Rande dieser Papille erkennt man klar, dass die hellen Zellen an

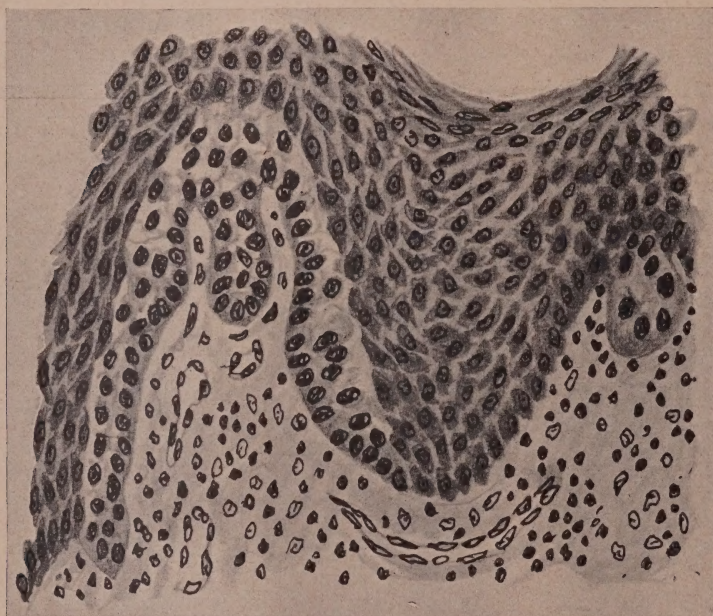


Fig. 35.

Aus dem der Fig. 33 entsprechenden beginnenden Karzinom. Am unteren Rande der dunklen Epidermis links ein gegen die Kutis vorragender Saum hellerer Zellen, rechts ein heller Zapfen.

Stelle der untersten Epithellagen der Epidermis getreten sind, bei a gehen die normalen Palisadenzellen über in die hellen weniger regelmässig gestellten Epithelien. Am linken Rande unten setzen letztere sich in einem kegelförmigen Vorsprung in das Bindegewebe fort. Am rechten Saume der Figur hat sich ein kolbiger heller Epithelfortsatz in die Bindesubstanz hinein entwickelt. Die Kutis ist zellreich, ohne faserige Zwischensubstanz, mit dünnwandigen Gefässen versehen, sie zeigt nicht mehr die dem Epithel parallele Anordnung wie in der normalen Haut.

In anderen Schnitten sind die Epithelformationen natürlich andere als in dem hier genauer beschriebenen, aber in der Hauptsache wiederholen sich die Befunde.

Das siebente Präparat zeigt danach eine durch mässige Epidermisverdickung ausgezeichnete Epithelwucherung und einen völligen mit Zellvermehrung einhergehenden Umbau der Binde substanz. Dass letzterer das primäre darstellt, geht aus den quantitativen Verhältnissen hervor. An diese Veränderungen hat sich eine zunächst noch wenig entwickelte aber unzweifelhaft karzinomatöse Epithelsprossenbildung angeschlossen.

h) Beginnendes Karzinom der Gesichtshaut in der Nähe eines voll entwickelten Karzinoms.

Das achte beginnende Karzinom umfasst ein Gebiet von 6 mm Durchmesser. Es befand sich in einiger Entfernung von

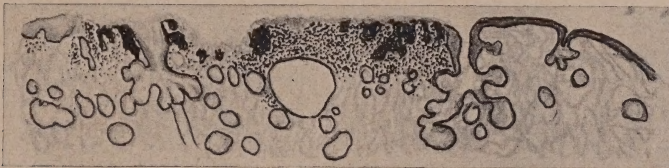


Fig. 36.

Beginnendes Karzinom der Gesichtshaut. In einem an Talgdrüsen reichen Gebiet median und nach links sich fortsetzend eine starke zellige Infiltration des Bindegewebes. Darin schwarz gerechnete Epithelzapfen. Die Epidermis fehlt hier.

einem ulzerierten Krebs, hatte aber zu ihm keine andere als räumliche Beziehung, war also, wie aus dem histologischen Befund hervorgeht, nicht etwa eine Metastase des anderen, sondern ein selbständiges Gebilde.

Die Neubildung prominiert nur wenig, verhält sich also ähnlich wie die vorige. Man kann hier aber gut erkennen, dass eine Prominenz früher dagewesen ist, denn die Epitheldecke fehlt über dem Wachstumsbezirk ganz, sie ist abgestossen. An ihrer Stelle bildet eine dünne Schicht einer homogenen kernlosen Masse, eine Art Schorf, bzw. eine Nekrose der obersten Lagen die Abgrenzung nach aussen (Fig. 36).

Die Fig. 36 gibt zunächst ein Übersichtsbild bei der Lupe. In der Mitte findet sich ein sehr dichtzellig infiltrierter Bezirk, in den von oben, von der Unterfläche der nekrotischen Oberflächenschicht mehrere dunkel gehaltene Epithelzapfen hineinragen. Unterhalb dieses

zellreichen Gebietes liegt links ein durch Dilatation einer Talgdrüse entstandene Zyste. Das rechte Drittel des Schnittes umfasst, durch eine Talgdrüse von der zelligen Infiltration getrennt, einen normalen Hautabschnitt, das linke Drittel hat nur noch am äussersten Rande etwas normales Epithel, an der Grenze gegen den mittleren Teil eine mit nekrotischem Gewebe ausgekleidete, durch Zerfall entstandene Einsenkung, ausserdem findet sich eine Talgdrüse, zu deren beiden Seiten dunkle Epithelsprossen liegen.

Diese letztere Partie ist nach einem andern Schnitte in Fig. 37 dargestellt. Median sieht man die Talgdrüse T, bezw. deren Aus-

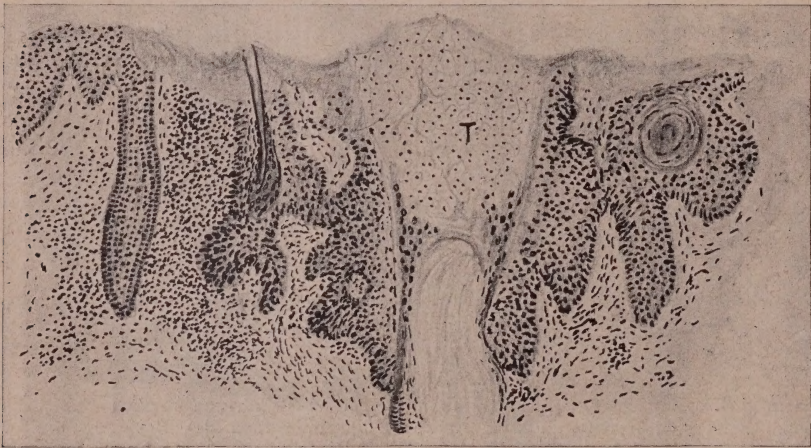


Fig. 37.

Aus dem Objekt der Fig. 36, linker Rand eines andern Schnittes. Zentral ein Talgdrüsenausführungsgang T. Beiderseits zapfenförmig in die Tiefe vordringendes Epithel. Zellige Infiltration des Bindegewebes.

führungsgang, an dessen beiden Seiten dunkles, dem werdenden Krebse entsprechendes Epithel eine Strecke weit herunterzieht. Daneben rechts und links ein etwas weniger tief reichender Zapfen. In dem linken steckt ein Haar, in dem rechten eine Epithelperle. Das Bindegewebe ist zellreich und teilweise, besonders links zellig infiltriert. Oben bemerkt man die homogene nekrotische Schicht, die frühere Epidermis fehlt, die karzinomatöse Zapfenbildung ist teils direkt von ihm, teils von dem Epithel des Talgdrüsenganges und dem des Haarschaftes ausgegangen.

Es handelt sich also in diesem achten Präparat um die Entwicklung krebsiger Epithelsprossen in zellig umgewandeltes bzw. infiltriertes Bindegewebe.

4. Beginnende und kleine Zungenkrebse.

a) Kleines Karzinom der Zunge.

Der bereits deutlich als Karzinom entwickelte, aber nur 8 mm im Durchmesser haltende und noch in den Anfangstadien sich befindende Tumor der Zunge, der nach einer Verletzung mit der Pfeife entstanden sein soll, springt relativ beträchtlich über die normale Zungenoberfläche vor.



Fig. 38.

Kleines „beginnendes“ Karzinom der Zunge. Die rechte Hälfte gezeichnet. Beetförmige Erhebung aus sehr dicht zellig infiltriertem Bindegewebe, in dem sich schon zahlreiche Epithelzapfen und Epithelhaufen befinden.

Figur 38 gibt ihn bei Lupenvergrößerung wieder und zwar um die eine Hälfte. Eine breite Zone dichter zelliger Infiltration sitzt in scharfer Grenze dem tieferen zellarmen normalen Bindegewebe auf. Sie setzt sich auch noch etwas unter das angrenzende normale nach rechts verdrängte und dabei fast senkrecht aufgerichtete Epithel fort. Diese Aufrichtung zeigt, dass hier wie in Figur 21 nicht nur ein Wachstum nach oben und unten, sondern

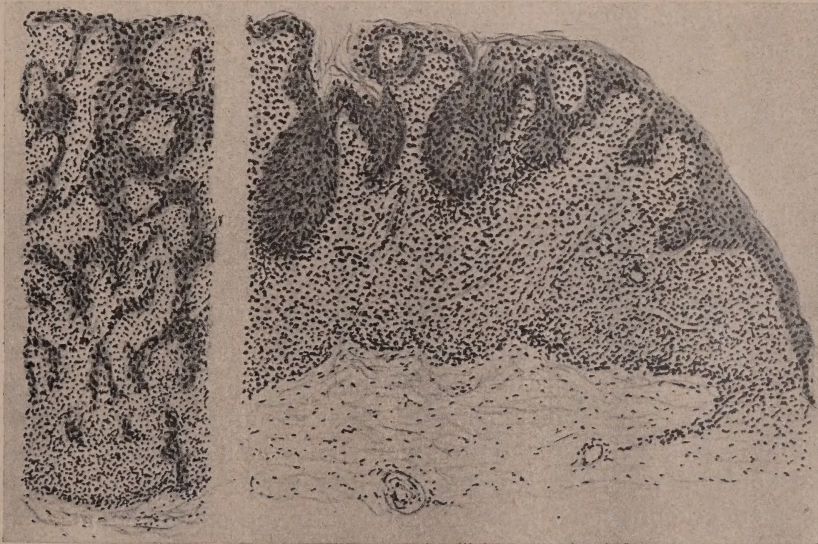


Fig. 39.

Aus dem Objekt der Fig. 38. Rechts der rechte Rand der beetförmigen Erhebung, links ein mehr nach der Mitte gelegener Abschnitt. In beiden Teilen die zellige Infiltration und das eingedrungene Epithel.

auch in der Fläche stattgefunden hat (s. S. 46). In der zellig infiltrierten Zone heben sich die vielgestaltigen, zahlreichen, links durch das Messer in Stücke zerlegten Epithelwurzeln deutlich ab. Besser lässt sich das bei stärkerer Vergrößerung in Figur 39 wahrnehmen. Sie besteht aus 2 Teilen, von denen der rechte die Randpartie, der linke die Mitte wiedergibt. Das Bindegewebe ist an beiden Stellen sehr dicht zellig infiltriert. In der Randpartie senken sich darin kolbenförmige Zapfen ein, deren Grenzen nicht so scharf sind, wie unter normalen Verhältnissen, weil ihre äussersten Abschnitte auch mit Rundzellen infiltriert wurden. In dem mittleren Teile sind die Epitheleinsenkungen sehr vielgestaltig, schmaler, unten fein wurzelförmig. Ihre Grenze ist hier noch weniger scharf als dort.

Starke Hebung des Bezirkes und Einwachsen des Epithels in ein sehr dichtzellig infiltriertes Bindegewebe zeichnen also dieses Präparat aus.

b) Beginnendes Karzinom der Zunge.

In Figur 510 meiner Geschwulstlehre habe ich ein frühes Stadium eines beginnenden Zungenkrebses dargestellt. Es handelt sich um ein klinisch als krebserdächtig bezeichnetes Objekt bei einem älteren Manne. Es repräsentierte eine kleine, etwa 1 cm im Durchmesser haltende Fläche mit verdicktem Epithel. Mikroskopisch war einmal auffallend die im Bereich des ganzen Gebietes vorhandene, hier schwächere, dort stärkere subepitheliale zellige Infiltration und andererseits die Verdickung des Epithels, das durch kolbige, zapfenförmige und anders gestaltete, nach unten in die Kutis hinein reichende Vorsprünge ausgezeichnet war. Ausserdem waren hier und da bereits schmalere, unregelmässige Epithelzüge, von den grösseren Zapfen, tiefer in die zellige Infiltration vorgedrungen.

c) Beginnendes, kleines Karzinom der Zunge.

Ein zweites beginnendes, bzw. sehr kleines, also schon weiter als das vorige vorgeschrittenes Zungenkarzinom kam mir erst jüngst in die Hände. Auch hier handelt es sich um eine etwa 1 cm im Durchmesser haltende leicht prominente Stelle mit verdicktem Epithel. Mikroskopisch war das Karzinom schon etwas weiter ausgebildet. Aber man erkennt noch klar, dass überall eine subepitheliale zellige Infiltration vorhanden ist, die dort, wo das Einsprossen des Epithels erst eben beginnt, am deutlichsten in Gestalt einer kernreichen Gewebslage sichtbar ist. In sie ist aber das Epithel bereits in tiefer greifenden mit sekundären Sprossen versehenen Zapfen, in längeren

Wurzeln und hier und da auch bereits in netzförmig angeordneten Epithelzügen eingewachsen.

Was aber dieses beginnende Karzinom noch weiter auszeichnet, ist der Umstand, dass die entzündlich zellige Infiltration sich auch über die subepitheliale Zone hinaus in die Muskulatur fortsetzt und in sie ziemlich weit auch da hineinreicht, wo die Epithelwucherung noch nicht bis an sie herangelangt ist.

Die zellige Infiltration liegt also auch diesen Zungenkarzinomen zugrunde. Sie ist, wie besonders der erste Fall zeigt, die Veränderung, die dem Einwachsen des Epithels vorausgeht.

Das kann man auch aus Angaben der Literatur entnehmen. Wir wissen, dass sich die Entwicklung eines Zungenkarzinoms zuweilen an die sogenannte Leukoplakie anschliesst. Diese aber zeichnet sich ebenfalls durch eine sehr dichte zellige Infiltration unterhalb des Epithels und in den tieferen Schichten des Bindegewebes aus. Zugleich besteht eine Verlängerung der zellreichen Papillen sowie eine Verdickung und längere Leisten- bzw. Zapfenbildung am Epithel. Wir treffen also dieselben Veränderungen, die auch in jenen beiden Anfangsstadien dem Tiefenwachstum des Epithels vorausgehen.

5. Ausgesprochen prominente, zottige, wenig vorgeschrittene Karzino- me der Haut, insbesondere der des Präputiums.

Es gibt umfangreiche, klinische als Karzinome angesprochene Tumoren der Haut, die sich lange Zeit dadurch auszeichnen, dass sie ungewöhnlich stark prominieren und wenig Neigung zu einem in die Tiefe vordringenden, infiltrierenden Wachstum haben. Solche Tumoren kommen auf der behaarten Kopfhaut vor, wo sie als rundliche Knollen vorspringen und leicht exstirpiert werden können. Sie finden sich ferner gelegentlich als zottige, starke verhornende, grössere „Warzen“ auf der Haut der Stirn, des Handrückens und anderswo. Sie gelangen ferner gern am Präputium zur Beobachtung. Es handelt sich also bei ihnen um eine gleichzeitige erhebliche Wucherung des Bindegewebes und der Epidermis. Die starke Prominenz der Neubildung ist vor allem durch das Wachstum des Bindegewebes bedingt.

Figur 40 soll diese Verhältnisse für ein Karzinom des Präputiums wieder geben, das ausgesprochen kolbig-zottig gebaut war und eine Fläche von etwa einem Fünfundmarkstück einnahm. Wie man sieht — und das gilt für alle Teile des Tumors — ist das Epithel noch

nirgendwo unter das durch die angrenzende Haut a a gekennzeichnete normale Niveau heruntergewachsen. Auch die längsten Zapfen bleiben von dieser Grenze noch weit entfernt. Doch handelt es sich in der Figur um einen am Rande des Tumors sich vorwölbenden (parallel mit diesem Rande geschnittenen) Kolben, der also ein jüngeres Stadium darstellt, als die Mitte der Neubildung. Hier ist das Tieferwachstum schon ausgedehnter, aber auch noch nicht in die Subkutis hinein erfolgt.

Das Bindegewebe sieht als jugendlich aufsprossende Substanz, natürlich anders aus, als das alte, es ist, subepithelial, wie die Figur



Fig. 40.

Teil eines prominenten zottigen Krebses des Penis. Kolbigzottige hohe Erhebung mit dickem vielgestaltigen Epithel, das viele Zapfen in das zellige Bindegewebe schickt.

zeigt, deutlich zellig infiltriert, überall aber zellreicher als sonst. In diese Bindesubstanz bildet nun das verdickte und stark verhornende Epithel ein ausserordentlich vielgestaltiges System verschieden tiefgreifender Zapfen, die bei weiterem Wachstum schliesslich auch die normale Grenze überschreiten und dann auch in normales Gewebe vordringen werden. In den erwähnten Tumoren der Kopfhaut, von denen ich in der Fig. 344 meiner allgemeinen Pathologie ein Beispiel gegeben habe, wird zuweilen das prominente Bindegewebe zunächst dicht von Epithelzügen durchwachsen, so dass ein solider, festen Tumor entsteht, ehe es über das normale Niveau hinabwuchert. Anfänglich aber und noch auf lange Zeit hinaus wächst das Epithel

zapfenförmig nur in das neugebildete Bindegewebe hinein und da es das nur allmählich tut und da der Tumor oft nur langsam an Umfang zunimmt, so haben die ersten Zapfenbildungen manchmal wenig oder gar nichts für ein Karzinom Charakteristisches. Dann kann es zunächst, und nicht selten für längere Zeit zweifelhaft bleiben, ob man das Gebilde zum Krebs rechnen soll oder nicht. Das gilt auch für die Klinik, denn die früheren Stadien gerade dieser Karzinome werden erfolgreich exstripiert.

Bei diesen prominenten Karzinomen gilt aber auch der Satz, dass Wucherung und zellige Infiltration der Binde substanz die Grundlage der Krebsgenese darstellen.

V. Die Entstehung des Karzinoms.

Aus den in den vorausgegangenen Abschnitten gesammelten Erfahrungen an beginnenden und an kleinen Karzinomen muss nun die Entstehung des Karzinoms abgeleitet werden. Dabei werde ich die für sie in Betracht kommenden Gesichtspunkte in einzelnen Abschnitten besprechen, um die tatsächlichen Ergebnisse und die aus ihnen zu ziehenden Schlüsse möglichst scharf heraustreten zu lassen.

Ich halte mich selbstverständlich durchaus an die histologischen Befunde, lege sie überall zugrunde und suche aus ihnen ein Verständnis der Karzinomgenese zu gewinnen. Das ist freilich nicht möglich, ohne dass ich Schlüsse ziehe, die über die einfache Beschreibung hinausgehen. Aber ich schliesse mich doch möglichst enge an das Gesehene an. Die Tatsachen sind massgebend. Ich betone das deshalb nachdrücklich, weil gerade die Tatsachen der Anfangstadien von denen, die aus fertigen Krebsen oder aus Experimenten Theorien abgeleitet haben, nicht genügend gewürdigt oder gar direkt vernachlässigt worden sind. Ohne sie ist aber eine brauchbare Vorstellung von der Entstehung des Karzinoms unmöglich.

1. Das Karzinom entsteht durch Wucherung der dem Individuum angehörenden Epithelien.

Dem Histologen erscheint die Behauptung, dass die Genese des Karzinoms auf Epithelien zurückgeht, die dem Körper als Bestandteile angehörten, überflüssig. Und doch ist es nötig, mit einigen Worten darauf einzugehen. Denn es ist ja behauptet worden, der Krebs entstünde aus Zellen, die von Tieren oder von anderen Menschen stammten. Ich habe mich mehrfach dagegen ausgesprochen. Wenn irgend etwas in der Krebsgenese sicher ist, dann ist es die Tatsache, dass die Krebszellen aus dem Körper stammen, in dem sie wachsen. Daran kann auch, wie ich jüngst¹⁾ betonte, die wichtige Beobachtung Stickers, dass eine Übertragung des Sarkoms der Genitalien des Hundes nicht nur durch experimentelle Eingriffe, sondern auch durch den Geschlechtsakt möglich ist, nichts ändern. Wir wussten ja auch schon vorher, dass epitheliale Tumoren auf andere Individuen erfolgreich transplantiert werden können. Und wenn es bei jenen Sarkomen ohne unsere Mithilfe geschieht, so ist das nichts eigentlich Neues. Die Bedingungen liegen hier eben besonders günstig. Die Zellen können durch kleine epitheliale Defekte eingerieben werden und haften bleiben. Daraus darf aber nun nicht geschlossen werden, dass auch das menschliche Karzinom spontan d. h. ohne operative Massnahmen, übertragen wird und noch weniger, dass dies häufiger der Fall ist.

Sticker neigt freilich zu der Meinung, dass der Krebs sehr gewöhnlich nicht im Körper selbst entstehe, dass er vielmehr durch Transplantation auf andere Menschen gelange und dass darauf das oft behauptete endemische Vorkommen²⁾ beruhe. Er denkt sich, dass

¹⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1907 Nr. 9.

²⁾ Sticker berichtet über endemisches Vorkommen von Krebs in einem bei Frankfurt gelegenen kleinen Ort und verwertet seine Angaben für die oben im Text erwähnten Überlegungen. Er stützt sich auf die nach ärztlichen Totenscheinen gemachten Eintragungen in das Totenbuch des Ortes. Aber die daraus abgeleitete Statistik ist durchaus unzureichend. Was hat der eintragende Arzt unter Krebs verstanden? Sicherlich alle malignen Tumoren, wie es ja selbst der Bericht des Berliner Komitees getan hat. Das ist aber natürlich nicht erlaubt. Und wer gibt die Garantie einer richtigen Diagnose des Vorhandenseins maligner Neubildungen? Irrtümer kommen zweifellos in der Privatpraxis, in der eine so genaue Untersuchung wie in den Krankenhäusern unmöglich ist, sehr oft vor und lassen sich auch mit allen Hilfsmitteln nicht ganz vermeiden. Solange eine anatomische Untersuchung fehlt, muss ein grosser Prozentsatz der Fälle also zweifelhaft in Abzug gebracht werden. Damit verliert aber die Statistik ihren Wert. Wenn Verf.

die verpflanzten Zellen unter Umständen lange latent bleiben könnten, um erst nach längerer Zeit den Tumor zu erzeugen.

Auf solche Vorstellungen kann man nur kommen, wenn man das Experiment zu ausgedehnt verwertet und noch dazu bei Tumoren, die mit dem menschlichen Karzinom nichts zu tun haben und wenn man eben diesen Krebs nur in seinem fertigen Zustande kennt. In ihm erscheinen ja in der Tat, wie ich an eben genannter Stelle ausführte, die Epithelien als selbständige in den Geweben wie Parasiten lebende, also ihnen nicht mehr angehörende Elemente. Sie verleiten so leicht zu der Auffassung, als seien sie von Anfang an für sich, unabhängig vom Körper existierende, von aussen hineingekommene Gebilde. Wer sich indessen mit der Histogenese beschäftigt, wer die Anfangstadien kennt, kann an der Herleitung des Krebses von Zellen, die aus anderen Individuen übertragen wurden, unter keinen Umständen festhalten. Aber die frühesten Stadien der Krebsgenese sind, weil sich nicht allzu häufig Gelegenheit zu ihrer Untersuchung bietet, verhältnismässig wenig bekannt. Um so grösseren Wert ist auf die oben von mir beschriebenen Präparate zu legen. Aus ihnen ergibt sich mit aller Deutlichkeit, dass die an Ort und Stelle befindlichen Epithelien es sind, durch deren wurzelförmiges Hineinsprossen in das Bindegewebe das Karzinom entsteht. Handelte es sich um fremde von aussen implantierte Zellen, so müsste aus ihnen der Krebs etwa so gebildet werden, wie wir im menschlichen Körper die Metastasen aus verschleppten Epithelien hervorgehen sehen. In ihnen wachsen die Krebszellen von vorneherein selbständig und zerstören durch ihre Wucherung die anstossenden Teile, sie gehen aber natürlich nicht kontinuierlich und organisch aus den benachbarten, den einzelnen Organen angehörenden Epithellagern hervor, wie es bei der Genese des Karzinoms der Fall ist. Und bei ihr ist ja auch noch das Bemerkenswerte, dass der eigentlichen Entstehung des Krebses ein sogleich genauer zu beschreibendes Vorstadium, in Gestalt einer gleichzeitigen Wucherung des Epithels und des darunter liegenden Bindegewebe vorausgeht, ein Wachstumsprodukt, dessen Ableitung von den zu dem Körper gehörenden Epithelien und Bindegewebelementen auf der Hand liegt.

Mit einem Scheine von Begründung könnte man einzig und allein bei den nach Borrmann aus abgesprengten Epithelkeimen hervorgehenden Karzinomen daran denken, dass die isolierten Zellen, die

Gelegenheit gehabt hätte, die Totenbücher beliebiger anderer Orte ebenso genau durchzusehen, würde er dort mindestens sehr oft dasselbe festgestellt haben. Statistik auf unsicherer Basis ist wertlos.

nirgendwo mehr mit anderen Epithelien zusammenhängen, von aussen implantiert seien. Aber im günstigsten Falle bliebe das eine leere Vermutung, für die abgesehen von der isolierten Lagerung der Zellen, nicht der Schatten eines Beweises beigebracht werden könnte. Es handelt sich um durchaus eigenartige Karzinome, die fast nur an einer bestimmten Stelle des Körpers, auf der Gesichtshaut, vorkommen, in ihrem Wachstum in keiner Weise Ähnlichkeit mit Metastasen zeigen und nicht nur aus Epithel, sondern auch aus einem in den jüngeren Stadien noch deutlich zu ihm gehörenden Bindegewebe aufgebaut sind (s. u.).

Auf eine Konsequenz der Implantationsvorstellung soll aber noch hingewiesen werden. Die Karzinome des Menschen zerfallen in sehr viele nach der Art ihres Epithels verschiedene Formen, die niemals ineinander übergehen. Unter diesen Umständen müsste als selbstverständlich vorausgesetzt werden, dass ein Plattenepithelkrebs immer nur aus Epithelien entstände, die von einem ebensolchen Karzinom stammten, ein nicht verhornender Hautkrebs aus Zellen dieser Form, ein Mammakrebs nur aus Epithelien eines Mammakarzinoms usw. Das zeigt, zu welchen Absurditäten jene Vorstellung führt, die sich auf solche Unterschiede nicht einlässt, vielmehr alles, was Krebs heisst, in einen Topf wirft, und aus ihm die Kosten der Transplantation bestreitet.

Es bleibt also dabei, dass die Karzinome aus Epithelien hervorgehen, die dem Körper, an dem sie entstehen, als dessen Bestandteile angehören. Ob beim Menschen eine spontane, dem Stickerschen Tierexperiment analoge Transplantation eines Karzinoms auf andere Individuen überhaupt vorkommt, ist mehr als zweifelhaft.

2. Das Karzinom entsteht nicht aus normal gebauten Abschnitten epithelialer Organe.

Denkt man sich, das Karzinom käme dadurch zustande, dass das Epithel eine primäre Umwandlung im Sinne einer Wachstumssteigerung erlitte und deshalb in das Bindegewebe eindringe oder dadurch, dass es mit Parasiten infiziert und so zu dem gleichen Wachstum gereizt würde, dann müsste erwartet werden, dass dem krebssigen Tiefenwachstum nichts anderes voraufginge, als höchstens eine Änderung im Aussehen der Epithelien, vielleicht eine Vergrösserung, eine hellere Beschaffenheit und dergleichen. Aber solche Anfangsstadien sind noch nie gesehen worden. Wohl aber hat man

in den Randteilen oder in der Umgebung bereits bestehender Karzinome ein derartiges karzinomatöses Wachstum des Epithels ohne alle sonstigen Anomalien zu sehen geglaubt. Aber da handelte es sich um Täuschungen, hervorgerufen durch die Wucherung sich ausbreitender Krebsstränge und durch ihre Vereinigung mit benachbarten normalen Epithelgebilden, aus denen sie dann herauszuwuchern schienen. In den Hautkarzinomen kennen wir derartige sekundäre Zusammenhänge mit Haarbälgen, Talgdrüsen und vor allem mit der angrenzenden normalen Epidermis, unter welche die Züge des Karzinomepithels vordringen, um sich von unten her mit ihr zu verbinden. Das habe ich¹⁾ und das hat Borrmann eingehend besprochen.

Wo man aber wirkliche Anfangsstadien unter Händen hat, sieht man solche Vorgänge nicht. Dafür liefern die oben beschriebenen Präparate ausreichende Beweise. Stets gehen dem Einwachsen des Epithels Veränderungen voraus, die nunmehr zusammenfassend geschildert werden müssen.

3. Der Entwicklung des Karzinoms geht die Ausbildung eines noch nicht karzinomatösen Vorstadiums²⁾ voraus.

Die dem krebsigen Tiefenwachstum vorausgehenden Veränderungen finden ihren Ausdruck in Wachstumserscheinungen am Epithel und besonders charakteristisch in einer Vermehrung und zelligen Beschaffenheit des Bindegewebes. Gerade diese Veränderung ist in erster Linie wichtig. Sie bedeutet, dass die Epithelsprossung, wie soeben kurz hervorgehoben wurde, niemals in unveränderte Binde substanz erfolgt.

Aber über dieser massgebenden Veränderung des Bindegewebes soll nicht übersehen werden, dass wie gesagt auch das Epithelumfassende Wachstumserscheinungen zeigt. Beide Prozesse führe zur Bildung eines der Krebswucherung vorausgehenden Vorstadiums. Wir stellen zunächst die anatomischen Tatsachen fest.

¹⁾ Z. B. Bibliotheca med. 1897 C. Heft 9 und Geschwulstlehre.

²⁾ Wenn ich im folgenden nachdrücklich darauf hinweise, dass der eigentlichen Karzinomentwicklung ein Vorstadium vorausgeht, so führe ich damit nichts neues ein. Ich habe seit meiner ersten Arbeit immer wieder betont, dass der krebsige Prozess eingeleitet wird durch Vorgänge am Bindegewebe und Epithel, die zunächst noch nichts karzinomatöses an sich haben. Aber ich habe sie gewöhnlich nicht mit der Bezeichnung Vorstadium versehen. Wenn ich es hier nunmehr tue, so geschieht es nur, um das Charakteristische und Wichtige möglichst scharf zu betonen.

a) In dem Vorstadium der Hautkarzinome sehen wir auf der einen Seite eine Zunahme des Bindegewebes, die manchmal in engen Grenzen bleibt und sich nur durch mässige Vermehrung der Zellen auszeichnet, meist aber mit einer ausgedehnten Zellvermehrung, gewöhnlich im Sinne einer zelligen Infiltration einhergeht, wie wir sie bei chronischen Entzündungen zu sehen gewohnt sind. Damit ist stets verbunden eine Neubildung von Gefässen, die als endotheliale Röhren in dem zellreichen Gewebe nach aufwärts streben.

Es ist selbstverständlich, dass ein derartig beschaffenes Gewebe auch abgesehen von dem Zellreichtum nicht mehr die Zusammensetzung normaler Binde substanz hat. Es fehlen in ihm auch die Fibrillen und die elastischen Elemente oder sie sind wenigstens vermindert. Ich erinnere an die Schilderung des unter g angeführten Hautkarzinoms (S. 56).

Die Vorgänge im Bindegewebe bedeuten nicht nur die Umwandlung der früher dort vorhandenen Teile, also nicht nur eine einfache entzündliche Infiltration, sondern die Einschiebung einer mehr oder weniger dicken neuen zellreichen Gewebsschicht zwischen das Epithel und die übrige Binde substanz.

Das geht in den meisten Fällen daraus hervor, dass die zellige Lage sich nach unten deutlich absetzt, nicht in allmählichem Übergange sich in die normale Kutis verliert. Doch kommt auch dieses Verhalten zur Beobachtung zum Zeichen, dass der Neubildung der entzündliche Charakter nicht fehlt, für gewöhnlich aber nur in umschriebener Wucherung ausgeprägt ist.

Über dem zellreichen Bindegewebe ist das Epithel, wie z. B. bei den erwähnten Zungenkarzinomen (S. 62) entweder nur einfach verdickt, oder seine papilläre Anordnung ist bei gleichzeitiger erheblicherer Zunahme seiner Masse durch stärkeres Emporwachsen der bindegewebigen Papillen mehr als sonst ausgeprägt, oder diese Papillen wuchern sehr lebhaft, die einen als dünnere und lange, auch vielfach verzweigte Gebilde, die anderen in Form breiterer kolbiger oder sonstwie gestalteter Erhebungen. Solchen Vorgängen im Bindegewebe muss sich das Epithel natürlich anpassen. Dann hat der Bezirk eine mehr oder weniger unebene, höckerige Fläche, die andererseits bei regelmässiger Anordnung längerer Papillen deutlich zottig sein kann. Über allen diesen Gestaltungen des wachsenden Epithels ist die Verhornung stärker als in der Umgebung, die Prominenzen sind meist mit dickeren Hornschichten bedeckt.

Ausgezeichnete Beispiele für solche prominente Vorstadien

liefern die auf Seite 64 beschriebenen, stark knollig oder zottig vorspringenden Tumoren (s. Fig. 40).

b) Bei den von mir beschriebenen Schleimhautkarzinomen, den einzigen derartigen bisher bekannt gewordenen, beginnenden Krebsen handelte es sich stets um vorher bereits bestandene Polypen, Adenome und zwar immer um solche, die nicht mit einem normalen oder ihm wenigstens nahestehenden funktionell differenzierten, sondern mit solchen Drüsen versehen waren, deren Epithel keine typische Ausbildung erfahren, sondern einen embryonalen Charakter beibehalten hatte.

Aber in diesen Adenomen ist nicht nur das Epithel eigenartig gebaut, sondern auch das Bindegewebe, die Muscularis mucosae, die Gefäße. Im ganzen ist dieses gesamte Interstitium voluminöser, zellreicher, dichter als sonst und manchmal erstreckt sich diese Beschaffenheit auch auf die Submukosa.

An der Bildung des Polypen sind also beide Bestandteile zugleich beteiligt. Ich nenne sie deshalb fibroepitheliale Tumoren (s. m. Geschwulstlehre). Ihr Wachstum ist ein langsames, es erstreckt sich meist über Jahre und Jahrzehnte. Aber sie erzeugen allmählich vielgestaltige Drüsenformationen, die weit umfangreicher sind, als dass sie auf dem ihnen zukommenden Boden sich so wie normale Drüsen anordnen könnten. Sie finden keinen Platz, führen unter Teilnahme des Bindegewebes zu faltenähnlichen Erhebungen und damit im ganzen zu einer stärkeren Prominenz der Adenome.

Nicht immer freilich ist die Volumenzunahme so ausgesprochen, Manche Adenome behalten eine flache Gestalt. Das zweite oben (S. 40) beschriebene Schleimhaut- (Magen-) Karzinom hatte sich in der Mitte eines solchen flachen Tumors entwickelt.

c) Etwas anders verhielten sich die beginnenden Portiokarzinome. Hier befindet sich das Plattenepithel auf einer mit Drüsen versehenen Fläche, einer Erosion, auf die es von der benachbarten plattenepithelbedeckten Fläche vorgedrungen war. Aber es bietet hier nicht die vielgestaltige Wucherung wie in den Vorstadien der Hautkarzinome, es bildet eine nur wenig unebene Decke. Das Bindegewebe dagegen zeigt hier wie dort eine starke zellige Infiltration, die auch da hervortritt, wo das Epithel noch nicht in die Tiefe zu sprossen beginnt. Sie geht also der krebsigen Wucherung voraus.

d) Über andere Karzinome kann ich tatsächliche Belege nicht beibringen. Das häufige Mammakarzinom z. B. hat noch niemals an Anfangsstadien untersucht werden können. Ich selbst habe trotz

aller Mühe, d. h. immer wiederholter Untersuchung der Mamma der Leichen, noch kein beginnendes Karzinom dieses Organes aufgefunden. Aber ich zweifle nicht daran, dass man auch hier gewisse Vorstadien auffinden würde, gewisse entwicklungsgeschichtliche Anomalien des Drüsengewebes. Man sieht in den Mammae, die einen Karzinomknoten aufweisen, aber auch in anderen, die frei davon sind, manche Abweichungen vom normalen Bau, insbesondere Gänge und alveolenähnlichen Bildungen mit Epithelien, die anders aussehen, als die normalen, teils hoch zylindrische Zellen, teils solche, die durch ihre Grösse und kubische Gestalt ins Auge fallen und am ersten an Talgdrüsenepithel erinnern, teils auch mehrschichtiges kubisches Epithel. Alle diese ungewöhnlichen Zellkomplexe sind in das übrige Drüsengewebe nicht regelrecht eingefügt, sie stellen seitliche unregelmässige Sprossen der Milchgänge dar. Ich bin nicht der Meinung, dass es sich um adenomähnliche Bildungen handelt, wie das Tietze¹⁾ für die von ihm beschriebenen Epithelformationen angenommen hat. Aus Adenomen geht nach meinen Erfahrungen kein Karzinom hervor. Das könnte auffallend erscheinen, dürfte sich aber vielleicht daraus erklären, dass die Adenome vollkommen in sich abgeschlossene Neubildungen sind, in denen das den Ausführungsgängen entsprechende Epithel und das Bindegewebe einen den physiologischen Verhältnissen nahe kommenden funktionellen Zusammenhang haben und in denen bei der völligen Isolierung gehen die nur durch Gefässe mit ihnen verbindene Umgebung entzündungserregende, von aussen kommende Einflüsse sich kaum geltend machen werden.

Mit ihnen haben also jene Epithelanomalien, die keine in sich abgeschlossene Produkte darstellen, nichts zu tun. Sie sind gleichsam verunglückte Seitensprossen, aus denen nichts Regelmässiges wurde, während die Adenome aus abgesprengten und sich geschlossen weiter entwickelnden Anlagen von Drüsenläppchen, oder auch schon aus abgelösten und für sich weiter wachsenden Sprossen der embryonalen Milchgänge hervorgehen. Die Epithelanomalien aber bieten in bald zu besprechender Weise — und insofern komme ich ja mit Tietze überein — die Bedingungen der Karzinomgenese.

e) Endlich einige Bemerkungen über die völlig abgesprengten Epithelkeime. Es ist selbstverständlich, dass diese Keime, die aus Epithel und einer Hülle mit ihm zugleich entstandenen Bindegewebes bestehen, den Vorstadien der anderen Krebse gleichwertig sind. Auch für sie gelten daher ebenfalls die im folgenden

1) Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1875.

zu erörternden Gesichtspunkte. Das trifft ebensowohl zu bei den von Borrmann geschilderten Befunden zu, wie bei denen, über die Marckwald (Münch. med. Woch. 1905 Nr. 22) und Tauberg (Mitteilungen aus dem pathol. Institut des Reichshospitals zur Kristiania 1906) berichtet haben. Handelt es sich in diesen Fällen auch schon um kleine Karzinome, so stammen doch die zahlreichen abgesprengten Keime aus der Entwicklungsperiode und müssen demnach jahrzehntelang als Vorstadien ruhig liegen geblieben sein. Selbstverständlich wäre dasselbe zu sagen in allen Fällen, in denen ausgeschaltete Epithelien für die Karzinomgenese in Anspruch genommen werden. Nur sind die angegebenen die einzigen, in denen die Absprengung sich sicher nachweisen liess.

4. Das Zustandekommen der Vorstadien der Karzinome.

Die im vorigen Abschnitte zusammengefassten Eigentümlichkeiten der Vorstadien der Hautkarzinome werden meist zu den entzündlichen gerechnet. Wir sehen ja ähnliche Bilder nicht selten bei chronischen Hautentzündungen auftreten. Demgemäss ist es auf den ersten Blick selbstverständlich zu schliessen, dass die Prozesse, die das Karzinom einleiten, allein durch irritierende äussere Einflüsse bis dahin gesunder Haut hervorgerufen worden seien. Das ist nach dem anatomischen Befunde auch durchaus nicht unberechtigt. Aber ich möchte doch die Frage aufwerfen, ob die Wucherungsvorgänge in allen Fällen rein entzündlicher Natur in dem Sinne sind, dass sie sich abspielen in Hautbezirken, die bis dahin völlig intakt waren, oder ob nicht doch schon vorher gewisse Anomalien bestanden, die sich auf Entwicklungsstörungen zurückführen liessen und später durch eine entzündliche Proliferation umgeändert wurden.

Mit der Bejahung dieser Frage würde ich keine völlig neue Vorstellung vertreten. Denn einerseits habe ich karzinomähnliche Tumoren, Hypernephrome, immer auf embryonale Absprengungen bezogen, andererseits ähnliche Gesichtspunkte auch für manche eigentliche Karzinome geltend gemacht, so für den branchiogenen Krebs, den Plattenepithelkrebs der Lunge, die Karzinome der Ovarien usw. Und ich habe Borrmann durchaus zugestimmt, wenn er gewisse Hautkarzinome aus abgesprengten Epithelkeimen ableitet. Auch die Beziehung der Karzinome der Magen- und Darmschleimhaut zu den Polypen gehört hierher.

Gerade diese Analogien sind es, die mich zuerst auf den Ge-

danken brachten, das auch bei dem Hautkrebs entwicklungsgeschichtliche Störungen verwertet werden könnten. Ich meine durchaus nicht, dass es in allen Fällen so sein müsste, aber es lässt sich manches für meine Auffassung anführen.

In erster Linie massgebend ist die Analogie mit den beginnenden Schleimhaut- und Portiokarzinomen. Die ersteren laufen ab an den unzweifelhaft aus embryonalen oder postembryonalen Störungen der Schleimhautentwicklung hervorgegangenen Adenomen und Polypen, die letzteren finden sich an ektripionirten Schleimhautflächen des Orificium externum, die in einer von dem sonstigen Verhalten abweichenden oder wenigstens nicht gewöhnlichen Weise mit Plattenepithel überwachsen sind. In beiden Fällen also geht das Karzinom nicht von bis dahin normalen Gebieten aus. Diese Tatsachen liessen mich zu der Überlegung kommen, ob nicht auch an der Haut umschriebene Entwicklungsstörungen vorhanden sein könnten, die lange Zeit, bis ins höhere Alter, unbemerkt bleiben könnten und auch histologisch kaum sicher nachweisbar sein würden, die aber in einer rudimentären Form bereits das wachsende Bindegewebe und die Vielgestaltigkeit der epithelialen Formationen enthalten. Auch bei den Schleimhautpolypen müssen wir uns vorstellen, dass die Anomalien der Anlage zunächst eine so geringe Ausdehnung haben, dass man sie nicht wahrnimmt. Demgemäss sieht man ja bei Kindern, mit Ausnahme der Fälle von ausgedehnter Polyposis kaum jemals Magen- oder Darmpolypen. Aber ihre Grundlage ist vorhanden und aus ihr entwickeln sich später die Tumoren. Der mikroskopische Nachweis solcher Entwicklungsanomalien ist allerdings mit grossen Schwierigkeiten verbunden. Doch wäre es theoretisch gewiss möglich, die kleinen Anlagebezirke zu erkennen, da sie sich ja durch ihr Epithel charakterisieren würden. Bei der Haut aber ist mit dieser Möglichkeit nicht zu rechnen, da das Epithel in solchen Gebieten jedenfalls keine charakteristischen Differenzen gegenüber dem normalen bieten würde.

Aber für meine Auffassung lassen sich auch aus dem Bau der Vorstadien Gründe entnehmen. Es handelt sich meist um gut abgegrenzte, also in sich geschlossene Gebiete, die sich meist nicht, wie es bei Entzündungen der Fall sein würde, allmählich in die Umgebung verlieren, die insbesondere nach unten scharf von dem übrigen Bindegewebe getrennt sind. Es sind Bezirke, die in sich wachsen und eben deshalb so oft jene vielgestaltigen Epithelformationen zeigen, die den Eindruck machen, als sei ihnen der Raum

zu enge und als seien sie deshalb gezwungen sich zu biegen, zu falten und zottig nach oben zu wachsen.

Es gibt ja Karzinome, die langjährige zottige Vorstadien haben, die sich aus verhornten Warzen z. B. auf dem Handrücken entwickeln. (Fig. 478 meiner Geschwulstlehre.) Diese warzigen Gebiete entstehen sehr langsam ohne nachweisbare Ätiologie, also gerade so, wie man es erwarten musste, wenn man sie aus kongenitalen, aber zunächst nicht nachweisbaren Anlagen hervorgehen lässt. Rudolf Volkmann (Volkmanns Sammlg. Nr. 334) hat über solche Fälle berichtet.

Es gibt aber auch, und das ist eine fernere Stütze meiner Auffassung, Karzinome, die sich aus kongenitalen Warzen oder Muttermälern entwickeln. R. Volkmann hat 11 derartige an den Extremitäten beobachtete Fälle zusammengestellt. Über die Häufigkeit analoger Fälle an den von Krebs häufiger befallenen Körperteilen habe ich Angaben nicht finden können. Eine weitere Stütze sehe ich in dem Umstande, dass gewisse Karzinome, wie Borrmann nachgewiesen hat, unzweifelhaft aus abgesprengten Epithelkeimen entstehen. Coenen (Arch. f. kl. Chir. 78) hat einen Fall ebenso gedeutet. Es liegt aber, da wir gleichartige Dinge auch ähnlich zu erklären versuchen, nahe auf die übrigen Hautkarzinome analoge Überlegungen anzuwenden. Freilich würde es sich bei ihnen nicht um eigentliche Absprengungen im Sinne einer völligen Lösung des physiologischen Zusammenhanges handeln. Aber wie ich alle Tumoren aus Gewebebezirken oder Zellen ableite, die entweder ganz isoliert werden, oder, falls sie die Kontinuität behalten, nicht mehr typisch in den Organismus eingefügt sind, so würde ich auch hier annehmen, dass ein kleines Gebiet der Haut eine Störung erfuhr, bei der das Bindegewebe sowohl wie das Epithel mit den angrenzenden Teilen nicht wie sonst zusammenhängt, eine gewisse Selbständigkeit behält und bei der auch beide Bestandteile unter einander keine regelrechte Verbindung haben. Ich würde also ähnliche Grundlagen voraussetzen, wie bei den Schleimhautpolypen und wie bei ihnen auch an den Hautbezirken den Grund für das langsame spätere Wachstum wenigstens teilweise in der mangelhaften Einordnung in den Körper finden.

Lasse ich so die Hautkarzinome sich an bereits vorhandenen Anlagen bilden, so nähere ich mich damit, soweit es sich lediglich um den Begriff einer Entwicklungsstörung handelt, den Auffassungen Borrmanns. Aber es bestehen doch wesentliche Unterschiede. Wenn Borrmann sich vorstellt, dass analog den Krebsen, denen

völlig abgesprengte Epithelkeime zugrunde liegen, auch bei den anderen isolierte Zellen gegeben sein möchten, die aber räumlich mit der Epidermis im Zusammenhang blieben und in ihr als gesonderte Gebilde existierten, so meine ich, dass die gesamte Epidermis des Bezirkes, wie es ja bei den einzelnen Krebsen zugrunde liegenden warzenähnlichen Bildungen der Haut selbstverständlich ist, ungenügend eingeschaltet ist und dass aus ihr, also aus nicht noch für sich besonders abgetrennten Zellen, der Tumor herauswächst. So blieben alle Anfangsstadien des Karzinoms verständlich, so kann überall in dem ganzen Gebiete, wie es die Fig. 27, 33, 36 darstellen, die wurzelförmige Sprossung der Epithelien stattfinden. Bilder, wie die eben angeführten liessen sich nach Borrmanns Darstellung nicht begreiflich machen.

Lassen wir aber überhaupt Entwicklungsstörungen in der Genese des Karzinoms zur Geltung kommen, so gewinnen wir damit gewisse Vorteile zur Deutung einzelner seiner Eigentümlichkeiten.

Wir würden nämlich einem Verständnis des immer wieder behaupteten familiären Auftretens des Karzinoms und seiner ebenfalls vielfach angenommenen, wenn auch mit Sicherheit kaum nachgewiesenen Erbllichkeit insofern näher kommen, als Anomalien der Entwicklung als Familieneigentümlichkeiten auftreten können.

Wir würden aber andererseits auch die Vorliebe der Karzinome für bestimmte Körperteile besser begreifen lernen. Es ist ja auffallend und bekannt, dass der Krebs hauptsächlich auf der Haut des Gesichtes, und auf der Lippe, seltener schon am Penis und dann in weitem Abstand noch viel seltener auf anderen Hautflächen vorkommt (s. Borrmann). Zur Erklärung kann man doch kaum darauf hinweisen, dass die bevorzugten Teile gerade besonders von bestimmten Schädlichkeiten getroffen würden. Es liegt wenigstens näher daran zu denken, dass eigenartige lokale Bedingungen die Schuld trügen. Und diese Bedingungen sehe ich eben in Entwicklungsstörungen.

Aber nun erhebt sich wieder die Frage, was denn diese Bildungsanomalien veranlasse. Darüber kann man nur Vermutungen äussern, aber ich möchte doch auch hier die früher (Beitr. z. Entstehung der Geschwülste) schon angedeuteten phylogenetischen Gesichtspunkte noch einmal berühren. Ich habe auseinandergesetzt, dass man die Häufigkeit der Gesichtskarzinome vielleicht in Beziehung setzen könne zu der Abnahme der Behaarung. Denn gerade an den nicht behaarten Teilen sind die Krebse besonders häufig. Ich stelle mir also vor, dass die weniger behaarte Haut bei der Reduktion der der Haare und Talgdrüsen leicht Störungen in dem genannten Sinne

erfahren und dass dann die spätere drüsenähnliche Sprossung vielleicht als eine Art von Erinnerung an den früheren grösseren Haar- und Drüsenreichtum aufgefasst werden kann. Auch Borrmanns abgesprengte Epithelkeime würde ich aus analogen Vorgängen ableiten und zustande kommen lassen aus atavistischen, drüsigen, aber unvollkommen bleibenden und sich abschnürenden Epithelsprossen. Ich denke mir ferner, dass an den Lippen mit der durch die relativ beträchtliche Volumenzunahme bedingten Oberflächenvergrösserung ebenfalls Anomalien zustande kommen könnten, vielleicht auch hier in dem Sinne, dass früher mit Drüsen versehene Abschnitte jetzt drüsenfrei werden und sich über einen grösseren Bezirk ausdehnen. Am Penis mag die Entwicklung des Präputiums von ähnlichen Folgen begleitet sein.

An anderen mit Plattenepithel bedeckten Körperstellen mögen auch lediglich entwicklungsgeschichtliche Momente in Betracht kommen, so im Ösophagus, in dem möglicherweise die Trennung des ursprünglichen, für ihn und die Trachea gemeinsamen Rohres in zwei Kanäle gerade dort zu einer Änderung der Beziehungen zwischen Epithel und Bindegewebe Veranlassung geben kann, wo wir nach meinen Untersuchungen auf Grund von Entwicklungsstörung die Traktionsdivertikel entstehen sehen¹⁾. Dass aus ihnen Karzinome wachsen können, ist hier und da betont worden. Ganz besonders spricht für diese Auffassung, dass die Krebse in der Gegend der Bifurkation weitaus am häufigsten angetroffen werden.

Was nun den Zeitpunkt der Entstehung aller dieser umschriebenen Anomalien angeht, so lege ich keinen Wert auf das Zustandekommen im eigentlichen Embryonalleben. Ich rede vielmehr ganz allgemein von der Entwicklungszeit, die ja teilweise auch noch das kindliche Alter überdauert. „Embryonal“ ist für mich kein Zauberwort, das ein Verständnis der Geschwulstgenese ermöglichte oder erleichterte. Die Zellen unseres Körpers sind zu allen Zeiten wachstumsfähig, es bedarf nur der Auslösung. Dass die embryonalen leichter wuchern als die der Erwachsenen, muss zugegeben werden, bedeutet aber nur einen quantitativen Unterschied. Die Embryonalzeit ist nur deshalb so bedeutungsvoll, weil sie wegen der komplizierten Wachstumsprozesse am leichtesten zu Anomalien führen kann (s. meine Abhandlung, die Entstehung des Karzinoms Seite 70 ff.). Mag man nun die Heranziehung entwicklungsgeschichtlicher und phylogenetischer Gesichtspunkte zur Deutung der von mir voraus-

¹⁾ Virch. Arch. Bd. 184.

gesetzten Anomalien bestimmter Hautbezirke für berechtigt halten oder nicht, so ist doch das Vorhandensein dieser nicht typisch eingefügten Hautbezirke durchaus wahrscheinlich.

Aber freilich nicht für alle Karzinome müssen sie vorausgesetzt werden. Es gibt unzweifelhaft Plattenepithelkrebsse, bei denen Entwicklungsstörungen nicht wohl vorausgesetzt werden können. Dahin rechnen die Krebsse, die auf dem Boden des Lupus¹⁾, der Leukoplakia buccalis u. lingualis entstehen, ferner die Paraffinkrebse, die Karzinome der Harnblase bei Bilharzia-Krankheit (Goebel), die Karzinome im Boden und Rande der Unterschenkelgeschwüre, über die Rudolf Volkmann (Volkmanns Sammlung Nr. 334, 335) an der Hand zahlreicher Fälle und später Druckenmüller (Dissert. Greifsw. 1895) eingehende Mitteilung gemacht haben. Man müsste sich denn vorstellen wollen, dass alle diese entzündlichen Prozesse nur dann zur Karzinomentstehung führten, wenn in ihrem Bereiche gerade jene Entwicklungsstörungen vorhanden wären. Und dafür liesse sich ja anführen, dass durchaus nicht jeder Lupus, jedes Ulcus cruris den Boden für einen Krebs abgibt, dass es vielmehr relativ selten geschieht. Aber das kann auch anders gedeutet werden. Die gewöhnlichen Entzündungen liefern eben nicht leicht gerade die Bedingungen, die für die Entwicklung eines Krebses günstig sind. Gegen die Beteiligung entwicklungsgeschichtlicher Störungen in solchen geschwürigen Prozessen spricht aber der Umstand, dass in ihnen das Epithel, aus dem das Karzinom entsteht, nicht mehr das früher vorhandene sondern ein inzwischen mehrfach lädiertes, zerstörtes und wieder regeneriertes zu sein pflegt.

Im übrigen ist es ja begreiflich, dass bei chronischen Entzündungen manchmal ähnliche Verhältnisse geschaffen werden, wie in jenen vorausgesetzten aus Bildungsanomalien abgeleiteten Vorstadien. Denn wenn die entzündliche Proliferation subepithelial verläuft, hier eine neue Granulationsschicht bildet, die das Epithel von seiner früheren Unterlage, aus seiner funktionellen Verbindung trennt und relativ selbständig macht, so sind ähnliche Grundlagen vorhanden wie in jenen anderen Vorstadien und sie werden um so mehr massgehend sein, je länger die Entzündung dauert und je mehr also der Bezirk in sich unabhängig wird.

Diese Genese eines die Krebsentstehung vorbereitenden Bezirkes

¹⁾ Einen ausgezeichneten solchen Fall hat Morpurgo (Policlinico 1898) beschrieben. Er war so freundlich mir einige Präparate zu überlassen aus denen die schon etwas weiter vorgeschrittene Krebsentwicklung mit aller Deutlichkeit hervorgeht.

durch gewöhnliche Entzündungen ist so gut denkbar, dass man nun umgekehrt wieder meinen könnte, auch jene Vorstadien seien auf entzündliche Basis erzeugt. Aber dagegen spricht ihre Genese. Die Karzinome des Gesichts entstehen ohne alle deutlich nachweisbare Entzündung, wir sehen nichts von entzündungserregenden äusseren Reizungen und nichts von einer entzündlichen Reaktion. Die Hautkrebse entstehen ganz allmählich unter leichter Verdickung der Haut und zunehmender mässiger Verhornung. Gerade in diesem Umstand, dass die Entzündungen bei der Genese der Hautkarzinome im allgemeinen nicht nachweisbar sind, spricht noch ganz besonders für meine Annahme der zugrunde liegenden entwicklungsgeschichtlichen Störung.

Im übrigen sollen deshalb äussere schädliche Einwirkungen auch in den Fällen, in denen entwicklungsgeschichtliche Vorstadien vorhanden sind, durchaus nicht als bedeutungslos beiseite geschoben werden. Aber sie würden dann doch nur in Betracht kommen als Momente, die das Wachstum der Anlagen auslösen. Sie veranlassen, wohl in erster Linie durch verstärkte Blutzufuhr die Zellvermehrung in den weniger gut eingefügten und deshalb ohnehin zur Proliferation geneigten Bezirke. So blieben die bekannten Reize, wie das Rauchen bei den Lippenkrebsen, die mangelhafte Hautpflege bei den Gesichtskrebsen in Geltung.

Aber man darf nicht nur an solche von aussen kommenden Schädlichkeiten denken. Es können auch in den Bezirken wucherungserregende Einflüsse gegeben sein, so in Stoffwechselprodukten, die wie Borrmann meint, aus gestauten Talgdrüsen aufgesaugt oder in anderen, die aus dem mit Hornmassen bedeckten und verdickten Epithel resorbiert werden. Gerade darin scheint mir ein wichtiger Umstand gegeben zu sein. Es ist sehr wohl denkbar, dass aus einem nicht regelrecht eingefügten Epithel, das allmählich lebhafter zu wachsen beginnt, an Volumen zunimmt und im Zusammenhange damit stärkere Wucherung zeigt, Stoffwechselprodukte in grösserer Menge resorbiert werden, die auf das unterliegende Bindegewebe entzündungserregend einwirken. Es wird hinzukommen, dass in den auf der Oberfläche sich ansammelnden Hornmassen Zersetzungen vor sich gehen, die schädliche Substanzen liefern. Diese mit den Stoffwechselprodukten resorbiert, werden die Entzündung verstärken. So sind also in den Vorstadien selbst Bedingungen gegeben, welche ihre weitere Entwicklung bis zur Karzinomgenese begünstigen. Ähnliche Annahmen kann man auch bei anderen Karzinomen machen. Bei den Magendarmpolypen mögen die Stoffwechselprodukte

der nichtdifferenzierten Epithelien resorbiert werden und im Laufe der Zeit einen langsam zunehmenden entzündungserregenden Einfluss haben. Denn sie sind ja, da sie aus Zellen stammen, die nicht typisch funktionieren, unzweifelhaft anders zusammengesetzt als die der normalen Zellen. Es mag aber noch hinzukommen, dass das unvollkommene Sekret aus den vielgestaltigen Drüsen nicht regelmässig in den Darm abfließt, so dass es ebenfalls teilweise zur Aufsaugung gelangt und jene Wirkung der Stoffwechselprodukte verstärkt.

Mit dieser Vorstellung gewinnen wir eine einheitliche Anschauung der bei dem Karzinom in den primären Tumoren stets vorhandenen zellreichen Beschaffenheit und zelligen Infiltration des an der Peripherie befindlichen Bindegewebe. Ich habe es immer als einen Zwiespalt empfunden, dass ich genötigt war, die einleitende subepitheliale bindegewebige Wucherung als eine von aussen angeregte anzusehen, während ich sie nach Fertigstellung des Karzinoms als von dessen Epithel veranlasst betrachtete. Bei der hier vertretenen Auffassung würde die Differenz fortfallen. Im Beginn und später handelte es sich um Folgen der Einwirkung von Stoffwechselprodukten des Epithels. So könnten wir für die meisten Fälle, eben für diejenigen, in denen wir eine kongenital angelegte Vorstufe voraussetzen dürfen, den Einfluss äusserer Entzündungsreize entbehren. Das würde sehr gut zu dem schon betonten Umstand stimmen, dass besondere Schädlichkeiten im Verlaufe der Karzinomgenese sehr häufig nicht nachweisbar sind. Aber auch da, wo wir sie voraussehen, wo sie also durch Erregung von Hyperämie das Wachstum der nicht ordentlich eingeschalteten Bezirke anregen, mögen die epithelialen durch die Zellvermehrung gesteigerten Stoffwechselprodukte ebenfalls die angedeutete Wirkung tun.

Rekapitulieren wir nun die Erörterungen dieses Abschnittes, so ist folgendes zu sagen. Wir sahen, dass die Vorstadien der Karzinome wahrscheinlich sehr gewöhnlich auf Grund entwicklungsgeschichtlicher Anomalien zustande kommen. An der Haut freilich müssen wir annehmen, dass auch durch entzündliche Prozesse an bis dahin normalen Stellen ähnliche Vorstadien erzeugt werden können. In beiden Fällen handelt es sich um nicht ausreichend eingefügte Bezirke, in denen sowohl dem Epithel wie dem zu ihm gehörenden Bindegewebe eine relative Selbständigkeit zukommt. Wie diese entsteht, ob auf dem einen oder anderen Wege ist für die Frage nach der Genese des Karzinoms aus dem Vorstadium nicht von ausschlaggebender Be-

deutung. Das Wesentliche bleibt die Entstehung aus nicht typisch eingefügten, relativ selbständigen Teilen.

Das Vorstadium ist nun weiterhin ausgezeichnet durch die subepitheliale Wucherung des Bindegewebes. Sie wird in den entwicklungsgeschichtlichen Vorstadien allein oder unter Mitwirkung von wachstumsverstärkenden entzündlichen Einflüssen durch die epithelialen Stoffwechselprodukte oder in den anderen Fällen, allein durch von aussen kommende entzündungserregende Schädlichkeiten ausgelöst. Sie ist in sogleich zu besprechender Weise die Grundlage der Karzinomgenese.

5. Die Entstehung des Karzinoms aus reinen Vorstadien.

An den entwicklungsgeschichtlich oder den entzündlich entstandenen Vorstadien bildet sich nun das Karzinom.

Die Tatsachen dieser Entwicklung sind folgende: Von dem unteren Saume der Epithelleisten, aber auch der eigentlichen Oberflächendecke gehen finger- und wurzelförmige Sprossen aus, die in das zellreiche neugebildete Bindegewebe hineindringen, in ihm dauernd, vielgestaltig und allseitig, vorwiegend aber in die Tiefe wuchern und bald auch über die Grenzen des Bezirkes in das normale Gewebe vordringen.

Die Deutung dieser Vorgänge gelingt auf Grund folgender Überlegungen.

Die Aussprossung des Epithels wird durch die zellige Beschaffenheit des Bindegewebes ausgelöst.

Ich habe schon oft ausgeführt, dass auch bei der embryonalen und postembryonalen Genese der Drüsen dem Einsprossen des Epithels ein grösserer Zellreichtum der Binde substanz vorausgeht, dass dadurch erst das Epithelwachstum ausgelöst wird. Das hat man nicht anerkennen wollen und B. Fischer hat sich im Zusammenhang mit seinen Experimenten (s. u.) dagegen ausgesprochen. Er hat Scharlachöl in das an Epithel angrenzende Bindegewebe eingespritzt und dadurch natürlich Entzündungen hervorgerufen, die er ohne weiteres, aber ohne Berechtigung den Prozessen gleichsetzt, die wir bei der Genese der Drüsen, und bei der Entstehung des Karzinoms beobachten. Aber die experimentelle Entzündung einerseits, die Vorgänge im Bindegewebe bei der Drüsenbildung und bei dem werdenden Karzinom andererseits sind ganz verschiedene Prozesse. Daher ist Fischers Behauptung: „Es ist also die Binde-

gewebsveränderung nicht die Ursache der Epithelwucherung wie Ribbert annimmt“ hinfällig.

Fischer meint, dass chemische Stoffe des Embryo die Lokalisation und die Entstehung der Drüsen bestimmen könnten und führt allerlei Literaturangaben an, in denen er eine Stütze seiner Anschauung findet. Aber sie enthalten, soweit die Organogenese im werdenden Individuum in Betracht kommt, nichts als leere Vermutungen, die nicht geeignet sind, als Fundament irgend einer Ansicht zu dienen. Man kann es ja als möglich zugeben, dass chemische Stoffe im Embryo eine Rolle spielen, aber wer sagt denn, dass der Zusammenhang so ist, dass die Substanzen die Zellen zum Wachstum reizen, dass sie, speziell wie Fischer es wünscht, das Epithel der Haut sprossenförmig in das Bindegewebe locken? Der Zusammenhang kann auch beliebig anders sein. Jedenfalls können solche spekulative Betrachtungen nichts ausrichten gegen die histogenetischen Tatsachen. An diese allein halte ich mich. Und wenn ich nun sehe, dass die Bindesubstanz bei der Drüsenbildung stets dem Epithelwachstum vorausgehende charakteristische Veränderungen aufweist, so bringe ich diese Befunde natürlich miteinander in Verbindung und sage, dass die Umwandlung des Bindegewebes die *Conditio sine qua non* der Epithelsprossung ist, die niemals in die unveränderte Bindesubstanz erfolgt. D. h. mit anderen Worten, der Vorgang in der Kutis löst das Wachstum des Epithels aus.

Aber ich habe keine Veranlassung gerade auf die Drüsengenese Nachdruck zu legen. Ich komme zur Erklärung des ersten Aussprossens des Epithels ebenso weit oder vielmehr weiter mit den Verhältnissen, die wir bei Entzündungen vorfinden. Wo in der Haut eine subepithelial verlaufende Entzündung vorhanden ist, zeigt das Epithel eine Änderung seiner Formationen. Es wird dicker, mit längeren Leisten (bei entsprechend höheren Papillen) versehen. Und wenn der Prozess, wie besonders bei dem Lupus, lange dauert, so kommt es nun auch zur Aussprossung des Epithels in das granulierende Bindegewebe. Es bilden sich nicht nur verlängerte Leisten, sondern lange, meist auch sich verzweigende Zapfen, und nicht selten so ausserordentlich vielgestaltige epitheliale Bildungen, dass man Mühe hat, ein Karzinom auszu-schliessen. Auch bei chronischen Entzündungen kann man diese weitgehenden Epithelsprossungen sehen. Es liegt aber nicht die geringste Veranlassung zu der Annahme vor, dass auch hier chemotaktische Einflüsse im Spiele seien, es wäre willkürlich sie voraus-

zusetzen. Wir müssen von dem ausgehen, was wir sehen. Und wir nehmen nichts anderes wahr, als dass Epithel in dem rein zelligen Bindegewebe mehr oder weniger vielgestaltig wächst. Die Verhältnisse sind gegenüber der Norm, in der das Epithel nicht in die Tiefe wuchert, nur dadurch verschoben, dass sich unter ihm ein granulierendes Bindegewebe gebildet hat. Daher müssen wir — das ist allein zulässig — schliessen, dass gerade die Gegenwart der zellreichen Substanz das Epithelwachstum auslöst. Der innere Zusammenhang ist daher meines Erachtens so aufzufassen, dass das veränderte Bindegewebe, das zugleich seine normalen Grenzbeziehungen zum Epithel einbüsste, für dieses keinen Widerstand, keine Wachstumshemmung mehr bietet, ihm gegenüber sich ähnlich verhält, wie wenn es von Lücken und Spalten durchsetzt wäre, in die das Epithel eindringen könnte.

So bleibe ich also dabei, dass die zellige Beschaffenheit der Binde substanz die Epithelsprossung auslöst.

Letztere braucht dabei nicht nur beschränkt zu bleiben auf das Granulationsgewebe, welches über das normale Niveau in die Höhe gewuchert ist, so dass die Sprossen dann nicht eigentlich die normale untere Grenze, bis zu welchen die Epitheldecke herunterreicht, überschritten, sie kann auch tiefer gehen. Wenn die zellige Beschaffenheit des Bindegewebes auch in der Subkutis Platz greift, so kann das Epithel auch dahin folgen, ohne dass wir deshalb schon von einem Karzinom reden müssten. Das sehen wir wiederum in erster Linie bei dem Lupus.

Epitheliales Tiefenwachstum ist also durchaus noch nicht identisch mit den Vorgängen der Karzinomgenese. Man kann sich das an vielen anderen Beispielen klar machen.

Wenn wir durch das Ohrläppchen einen Kanal bohren, so wird er mit Epithel ausgekleidet, das also hier weit unter die normale Epidermis heruntersteigt. Aber hier geschieht ja freilich nicht viel anderes, als dass eine neue normale Oberfläche bekleidet wird.

Wenn wir aber mit einem Messer einen Stich in die Kornea machen, wächst das Epithel zapfenförmig in die Lücke hinein, und wenn die Öffnung bis zur Membrana Descemeti reicht, ev. bis zu dieser hin also durch die ganze Dicke der Hornhaut.

Oder wenn wir eine subkutane Tasche mit einem Messer herstellen, sehen wir die Epidermis manchmal, wenn der Spalt nicht sofort fest verklebt, weit in ihn hineinwachsen. Dasselbe geschieht, wenn wir in ihn nicht rasch resorbierbare Substanzen z. B. Agar-Agar-

gelatine einspritzen. Dann wächst das Epithel oft auf weite Strecken an ihr, d. h. zwischen ihr und dem Bindegewebe entlang und nicht selten entstehen in der Tiefe aus dem eingedrungenen Epithel mit ihm ausgekleidete Zysten.

Am ausgedehntesten hat B. Fischer¹⁾ dieses Tieferwachstum durch subkutanes Einspritzen von Sudanöl erzielen können. Es entstanden überraschend vielgestaltige Bildungen, die auf den ersten Blick an Karzinom erinnerten.

Aber in allen diesen Fällen kommt es niemals zur Entwicklung eines Krebses. Das würde auch nicht der Fall sein, wenn es z. B. im Verfolg der Fischerschen Versuche gelingen sollte das Epithel durch den ganzen Körper, im speziellen z. B. bis in die Leber wachsen zu lassen. Es würden sich immer nur Epithelstränge bilden, aus denen etwa durch Abschnürung Epithelzysten hervorgehen könnten. Aber niemals würde das Epithel das zerstörende Wachstum des malignen Tumors zeigen.

Fischer hat die interessanten Ergebnisse seiner Experimente für die Erklärung der Karzinomgenese verwerten zu können geglaubt. Ich halte seine Schlussfolgerungen für unberechtigt. Er meint zunächst, die eingespritzten Substanzen wirkten chemotaktisch auf das Epithel und veranlassten es so zum Tiefenwachstum. Das ist aber nichts als eine Vermutung. Objektiv lässt sich nur sagen, dass durch die Injektionen in der Kutis Bedingungen geschaffen werden, die dem Epithel das Einwachsen gestatten. Dass diese Bedingungen chemotaktischer Natur sind, müsste erst bewiesen werden. Ich meine, dass es sich, analog den eben erwähnten Experimenten darum handelt, dass die eingespritzten Stoffe das Gewebe auseinanderdrängen und so mikroskopische Defekte, Lücken erzeugen, in die das Epithel hineinwächst. Wenn andere Substanzen nicht zu dem gleichen Ergebnis führen, so kann es daran liegen, dass das Scharlachöl das Gewebe stärker schädigt oder eine erheblichere Hyperämie und seröse Durchtränkung bewirkt.

Immerhin lässt sich über die Frage der Chemotaxis in Fischers Experimenten diskutieren. Aber auch wenn sie bejahend beantwortet würde, läge keinerlei Berechtigung zu einem Schluss auf die Karzinomgenese vor. Die histologische Ähnlichkeit zwischen den im Versuch erzeugten Epithelwucherungen und denen des Krebses ist von einer inneren Übereinstimmung weit entfernt. Der Kundige würde die beiden Bilder niemals verwechseln. Und nun aus der äusseren Ähnlichkeit und auf Grund der lediglich gedachten Chemotaxis durch künstlich in die Haut eingespritzte Stoffe zu schliessen, dass im Karzinom „Attraxine“ vorhanden sein könnten, die das Epithel in das Bindegewebe hereinlockten, dazu liegt nicht die mindeste Berechtigung vor.

Ausser diesen experimentellen Beispielen lassen sich viele andere aus der menschlichen Pathologie anführen, in denen das Epithel weit in andere Gewebe vordringt oder diskontinuierlich in sie verlagert wird, ohne dass Karzinom entsteht. Ich verweise vor allem

1) Münchner med. Wochenschr. 1906 Nr. 42.

auf die vielseitigen Mitteilungen Robert Mayers¹⁾, der solche Befunde als heterotope Epithelwucherungen an den Tuben, dem Uterus und der Vagina beschrieben und ganz im Sinne meiner Ausführungen betont hat, dass eine Epithelwucherung, welche die normalen Grenzen überschreitet, deshalb noch nicht karzinomatösen Charakter hat und ohne besondere Bedingungen auch nicht gewinnt. Er zeigte, dass vor allem entzündliche Prozesse für diese ungewöhnliche Epithelausbreitung verantwortlich zu machen sind.

Über Epithelheterotopien hat ferner Lubarsch (Verh. d. pathol. Ges. 1906) berichtet. Er fand sie zahlreich im Verdauungstraktus (Ösophagus, Magen, Darm) und in der Wand der Gallenblase. Er trennt sie mit Recht vom Karzinom, für dessen Entstehung mehr die destruierende Wucherung des Epithels als die Heterotopie in Betracht komme. Aber letztere ist eine notwendige Voraussetzung der Karzinogenese und es hängt nur von den Bedingungen ab, unter denen die Heterotopie vor sich geht, ob sie harmlos bleibt oder zur Bildung eines Krebses führt. Das zeigt sich bei Beantwortung der folgenden Frage.

Weshalb bildet sich nun in allen diesen Fällen kein Karzinom?

Der Grund ist nicht schwer einzusehen. Er liegt in dem gegenseitigen Verhalten von Epithel und Bindegewebe, genauer gesagt, in dem Bestehenbleiben der zwischen beiden Teilen in der Norm vorhandenen Beziehungen. So lange die Epithelzellen ein schon vorher bestandenes normales oder entzündetes ev. auch sich vermehrendes aber gemeinsam mit ihm wachsendes, sonst aber nicht wesentlich verändertes Stützgewebe vorfinden, auf dem sie nach Analogie des normalen funktionellen Verhältnisses festen Fuss fassen und mit dem sie den typischen Zusammenhang eingehen können, so lange kommt es nicht zur Entwicklung eines Krebses. Oder, anders ausgedrückt, so lange das Epithel dem Bindegewebe gegenüber keine Selbständigkeit gewinnt, so lange wächst es nur nach Maassgabe der normalen Verhältnisse, es bleibt dauernd, wenn auch an ungewohntem Ort, innerhalb der physiologischen Regeln, es wuchert nicht, wie ein Karzinom gänzlich unbekümmert um seine Umgebung ausschliesslich nach eigenem Belieben, also nicht in der Weise, wie es gerade für den Krebs charakteristisch ist, nicht parasitär, wie ich es vor kurzem genannt habe (Deutsche med. Woch. 1907 Nr. 9). Ein solches Wachstum ist in jenen experimentellen Prozessen dem Epithel nicht möglich. Es bleibt an die ererbten Beziehungen zum Bindegewebe gebunden.

1) Verhandl. d. pathol. Gesellsch. X. Jahrg. 1906.

Ein Karzinom wird nur dann zustande kommen, wenn das wachsende Epithel eine Ausschaltung erfährt, wenn es unabhängig wird, während es sich zugleich allmählich an die neuen Lebensbedingungen anpasst. Die Unabhängigkeit aber gewinnt es, wenn das Bindegewebe nicht geeignet ist, mit ihm in funktionellen Zusammenhang zu treten und dadurch seine weitere Proliferation zu hemmen. Nur wenn diese physiologische Verbindung, wie bei der normalen Entwicklung sich herstellt, bleibt es bei der Erzeugung typischer Epithelleisten oder Drüsen und Haarbälge. Und auch entzündetes Bindegewebe, in dem anfänglich das Epithel vielgestaltig wachsen kann, tritt meist doch früher oder später wieder in regelrechte Beziehung zu ihm und beendet damit seine Neubildung. Anders ist es bei der Genese der Karzinome. An den drei oben besprochenen Gruppen von Karzinomen soll das einzeln klarer gemacht werden.

I. Hautkarzinome.

In den Vorstadien der Hautkarzinome haben wir es zu tun mit dem Wachstum von Bezirken, die von dem übrigen Organismus nicht mehr in gleichem Maasse wie normale Gebiete abhängig sind und zwar entweder, weil sie auf Grund von Entwicklungsstörungen entstanden oder weil umschriebene chronische Entzündungen den physiologischen Zusammenhang lockerten. Auch unter sich sind Epithel und Bindegewebe weniger typisch vereinigt als sonst und das um so mehr, als durch die entzündliche Wucherung die Verbindung zwischen beiden mehr und mehr leidet. Sie ist in der Norm zweifellos eine sehr innige und feste, wenn sich auch zwischen beide Teile, wie viele schon seit langem angenommen haben, eine zarte Grenzhaut einschiebt. Schridde konnte sie neuerdings durch eine besondere Methode sichtbar machen und er meint, dass sie bei der Karzinomgenese vielleicht eine Rolle spielen könnte. Das ist in dem Sinne jedenfalls richtig, dass mit dem Schwinden der physiologischen Beziehungen zwischen Epithel und Bindegewebe auch die Grenzlamelle verloren geht, dass sich also auch darin die funktionelle Ausschaltung des Epithels ausprägt.

Nun wird aber weiterhin das Tiefenwachstum des schon vorher relativ selbständigen Epithels ausgelöst. Das geschieht, wie ich immer betont habe, hier wie überall durch die zellige Beschaffenheit des Bindegewebes, mag sie nun bei normaler Drüsenbildung auf embryogenetischer Basis oder durch entzündliche Vorgänge oder auf andere Weise zustande kommen. In allen Fällen

handelt es sich darum, dass die Grenzbeziehungen der beiden Bestandteile sich ändern und nun das Epithel, nicht mehr durch die Verbindung mit der Unterlage gehindert, seiner Fähigkeit zum Tiefenwachstum in ähnlicher Weise Ausdruck geben kann wie bei Lückenbildung, die unter ihm eintritt. Zellreiches, nicht funktionell angeordnetes Bindegewebe bildet keinen ausreichenden Widerstand, es löst die Wucherung des Epithels aus, das nun wie in einen Defekt hineinsprosst.

Während dieses nun aber unter den Verhältnissen der Embryogenese und der gewöhnlichen Entzündung bald zu wachsen aufhört, weil es mit dem funktionell brauchbaren oder wieder brauchbar werdenden Bindegewebe typischen Zusammenhang gewinnt und Drüsen und Haarbälge bildet, wird ihm in der zelligen Unterlage des Vorstadiums des Karzinoms keine Schranke gesetzt, es proliferiert wie es ihm beliebt, es wächst dauernd. Es besass aber schon, bevor es ausspross, in dem nicht normal eingefügten Bezirk eine relative Selbständigkeit, die natürlich auch den wurzelförmigen Fortsätzen von vornherein zukommt, die aber bei dem Vordringen in die Tiefe immer mehr gesteigert und schliesslich so vollkommen wird, dass die Epithelzellen nun ausser in ihrer Ernährung auf das umgebende Gewebe keine Rücksicht mehr nehmen.

Bei diesen Wachstumsprozessen ist nun aber der Zellengehalt des Bindegewebes nicht ohne Bedeutung. Je zellreicher, je stärker zellig infiltriert es ist, um so leichter dringt das Epithel in die Tiefe. Man erkennt das besonders dort, wo innerhalb des Bezirkes die Verhältnisse nicht überall dieselben und wo in dem einen Abschnitt mehr Zellen als in dem anderen vorhanden sind.

So sahen wir in Präparat c (Seite 47), dass in einem relativ grossen Gebiete, das mit den Eigentümlichkeiten eines Vorstadiums des Karzinoms versehen war, in der Nähe des einen Randes und nur hier die Entwicklung des Krebses in Gestalt eines in zelliges Bindegewebe hineinragenden verzweigten Epithelkolbens vor sich ging. Ähnlich ist es in Präparat d (Seite 49). Auch hier findet sich eine als Vorstadium anzusehende Erhebung aus Epidermis und Bindegewebe, aber durchaus nicht im Bereich des ganzen Bezirkes entsteht das Karzinom, sondern nur an den Stellen, an denen gerade eine dichte zellige Infiltration vorhanden war. Auch darin gibt sich wiederum die auslösende Bedeutung der zelligen Beschaffenheit des Bindegewebes zu erkennen.

Ein grösserer Zellreichtum begünstigt also das

Zustandekommen der karzinomatösen Tiefenwucherung. Aber das geschieht nicht allein, weil die zelligen Teile weniger Widerstand leisten, sondern auch, weil in ihnen die Ausschaltung schneller vollständig wird. Das Epithel wird also in solchen Abschnitten rascher wachsen als da, wo die neue Binde substanz nur einen mässigen Zellgehalt aufweist. Doch wird auch in solchen Gebieten, wie etwa Präparat g (Seite 56) zeigt, nur langsamer, die krebssige Proliferation eintreten.

II. Portiokarzinome.

Ähnlich wie bei den Hautkarzinomen liegen die Verhältnisse bei denen der Portio.

Wir sahen, dass die Entwicklung des Plattenepithelkrebses des Orificium externum ausgeht von dem Epithelüberzug, der die ursprünglich mit Zylinderepithel bekleidete ektropionierte Schleimhautfläche überwachsen hat. So gelangte Plattenepithel an eine Stelle, an die es streng genommen nicht gehört, an der es deshalb keinen genetischen, sondern nur einer sekundären Zusammenhang mit dem Bindegewebe gewinnt. Es wird von ihm nicht funktionell beeinflusst, es bleibt ihm gegenüber relativ selbständig. Aber dieses Verhalten führt nicht notwendig zur Bildung eines Karzinoms. Die Plattenepitheldecke kann dauernd als harmloser Überzug bestehen bleiben. Doch äussert das Epithel auch unter diesen Umständen gelegentlich seine relative Selbständigkeit dadurch, dass es Wachstumserscheinungen zeigt, die wir an sonstigen normalen Flächen nicht beobachten. Wir sehen nämlich zuweilen, dass dort wo Drüsen ausmünden, wo also deren Zylinderepithel an das Plattenepithel anstösst, letzteres zwischen die Zylinderzellen und das Bindegewebe sich kolbenförmig einschiebt. Es wächst, indem es sich gegen das Drüsenlumen gleichmässig oder buckelig verdickt, den Kanal entsprechend verengt und dabei natürlich die Drüsenzellen emporhebt d. h. sie und das Bindegewebe voneinander trennt, eine Strecke weit nach abwärts. Dadurch wird das Zylinderepithel gegen das Drüsenlumen vorgewölbt und letzteres manchmal erheblich verengt. Aber aus diesen Wachstumsvorgängen resultiert für gewöhnlich noch kein Karzinom. Die kolbenförmigen Plattenepithelsprossen bleiben dauernd als solche bestehen, vergrössern sich wohl etwas, zeigen aber nicht das dem Krebs eigentümliche dauernde wurzelförmige Tiefenwachstum. Die Verhältnisse liegen hier etwas anders, als in den Hautbezirken, in denen Bindegewebe und Epithel eine Störung ihres gegenseitigen Zusammenhanges erfahren hatten.

An der Portio dagegen ist das Bindegewebe nicht weiter verändert, es bietet also dem herübergewachsenen, wenn auch nicht typisch eingefügten Epithel einen hinreichenden Widerstand. Hier sind also noch erst besondere Veränderungen der Binde substanz vorauszusetzen, damit nun das Einsprossen des Epithels stattfinden kann.

Diese Folge stellt sich erst dann ein, wenn der bindegewebige Boden eine zellige, entzündliche Umgestaltung erfährt, wie es in den oben beschriebenen Präparaten zutage trat. Nun wird das Wachstum der Plattenepithelien ausgelöst, sie zeigen wie bei anderen subepithelialen Entzündungen drüsenähnliche Sprossenbildung in die unter ihnen liegende zellreiche Schicht. Aber wenn sie schon vorher der Binde substanz gegenüber relativ selbständig waren, so wird ihre Unabhängigkeit unter den neuen Bedingungen noch grösser. Sie finden an dem zelligen Bindegewebe nicht einmal mehr den Widerstand, den sie an dem der nicht entzündeten Erosion fanden, sie können zu ihm natürlich erst recht keine neue funktionelle Beziehung gewinnen. Ihre schon in der Erosion vorhandene Selbständigkeit wird also dauernd verstärkt und sehr bald in dem Grade ausgebildet, in dem das Epithel des Karzinoms sie besitzt. Von der zellreichen Binde substanz ist das Epithel nur noch in seiner Ernährung abhängig, im übrigen wächst es, wie es ihm beliebt, es findet keine Schranken für seine Wucherung und dringt so beständig weiter vor.

In dieser schon vor Beginn der eigentlichen krebsigen Tiefenwucherung vorbereiteten, dann in dem zellreichen Bindegewebe sich vollendenden Unabhängigkeit das Epithel von dem Boden auf dem es sitzt, liegt das unterscheidende Merkmal gegenüber den anderen mit Entzündungen einhergehenden und den experimentellen Epithelwucherungen.

III. Schleimhautkarzinome.

Bei den Schleimhautkarzinomen spielen die Vorstadien eine besonders hervortretende Rolle.

In den von mir beschriebenen, den einzigen bisher bekannt gewordenen Fällen, in denen es sich wirklich um beginnende Krebse handelt, setzt die Tumorbildung ein an jenen Schleimhautpolypen, die durch die Gegenwart nicht differenzierten Epithels ausgezeichnet sind. Das kann nicht Zufall sein. Die Fälle sind freilich nicht zahlreich genug, um zu behaupten, dass die Krebsgenese vorwiegend oder immer an polypöse Erhebungen gebunden sei. Das ist vielmehr unwahrscheinlich, ja bestimmt abzulehnen. Aber meine

Beobachtungen geben immerhin einen Hinweis darauf, dass entwicklungsgeschichtliche Störungen die Entstehung des Karzinoms begünstigen. Es braucht sich ja durchaus nicht immer um Polypen zu handeln. Man kann auch an umschriebene Anomalien ohne stärkere Wucherung denken, wie ein Ausbleiben der Differenzierung in kleinsten, makroskopisch nicht erkennbaren Schleimhautabschnitten, in einzelnen Drüsen usw. Meine Fälle lassen solche Überlegungen durchaus berechtigt erscheinen.

In den Polypen ist es nicht zu einer vollkommenen Entwicklung eines Schleimhautbezirkes gekommen. Das Epithel hat keine funktionelle Verbindung mit dem Bindegewebe, es steht ihm selbständiger als sonst gegenüber. Aber auch die Stützsubstanz ist nicht wie in der Norm beschaffen. Sie ist reichlicher, manchmal dichter gebaut und mit anderen kleineren Abweichungen versehen.

Der auf diese Weise nicht regelrecht eingefügte Schleimhautbezirk bildet durch sein Wachstum den Polypen der meist eine geringere Grösse nicht überschreitet, zuweilen aber dauernd langsam an Umfang gewinnt. Dabei zeigt besonders das Epithel eine Zunahme, seine drüsigen Formationen werden zahlreicher und vielgestaltiger. Aber diese Wachstumsvorgänge erfolgen selbstverständlich auf dem basalen Bindegewebe, dessen Flächenausdehnung damit wesentlich grösser und viel mannigfaltiger wird, ohne dass es dabei insgesamt an Masse in gleichem Umfange wie das Epithel zunähme. Ich sagte oben, dass es so aussähe, als falte sich das wachsende Epithel, weil ihm der Raum, auf dem es sich befinde, zu enge werde. Dazu kommt ferner ein manchmal in die Augen fallendes Vorrücken des indifferenten Epithels auf die Flächen und in die Drüsen, die mit funktionellem Epithel versehen sind. Insbesondere dieses Vordringen auf bis dahin anderweitig besetzte Strecken steht dem Überwachsen des Plattenepithels auf die Erosion der Portio parallel. Aber auch ohnedem befindet sich das ganze nicht differenzierte Zelllager zu dem Bindegewebe in einer ähnlichen Beziehung, wie sie dort zwischen den beiden Bestandteilen gegeben war. Es ist ihm gegenüber relativ selbständig, von ihm bis auf die Ernährung unabhängig.

Dies Verhältnis bleibt aber an den Polypen sehr lange Zeit und manchmal dauernd ohne Einfluss auf die Karzinomgenese. Solange das indifferente Epithel an dem noch nicht weiter veränderten Bindegewebe einen Wachstumswiderstand findet, wird an dem Charakter des gutartigen Polypen nichts geändert. Aber wenn bei seinem

schnelleren Wachstum die Unabhängigkeit der beiden Bestandteile immer mehr zunimmt, so kann auch die mässige zellige Beschaffenheit der Bindesubstanz das Überschreiten der Grenze seitens des Epithels auslösen. Besonders wird das aber dann der Fall sein, wenn das Bindegewebe aus inneren, d. h. im Polypen, vielleicht in Resorptionsprozessen, liegenden oder aus äusseren Gründen, zellreicher wird. Dann wuchert das Epithel unter Bildung drüsenähnlicher Fortsätze in die Bindesubstanz hinein. Es gewinnt aber in ihr mit dem umgebenden Bindegewebe niemals wieder auch nur den ohnehin geringfügigen Zusammenhang wie in den Polypen, noch weniger aber die normalen Beziehungen der unveränderten Schleimhaut. So muss es dauernd weiter sprossen und sich wurzelförmig immer tiefer ausbreiten. Es bleibt dabei stets unabhängig, selbständig und gerade darin besteht sein karzinomatöser Charakter. Er wächst parasitär.

In den beginnenden Schleimhautkarzinomen spielt aber ausser der zelligen Beschaffenheit des Bindegewebes in einzelnen Fällen auch ein anderer Umstand eine Rolle, das ist der an der Hand der Figuren 12, 14 und 15 beschriebene Übertritt des als Produkt der Drüsen entstandenen Schleimes in die Lymphbahnen des Bindegewebes. Diese werden dadurch erweitert und für das wachsende Epithel geöffnet. So darf man es wenigstens nach den oben gegebenen Schilderungen auffassen. Ob dieser Befund aber eine grössere Bedeutung hat, d. h. ob er in einem höheren Prozentsatz der Fälle und nicht nur in vereinzelten Geltung beansprucht, bedarf noch weitere Untersuchung. Auf den Plattenepithelkrebs lässt sich dieser Gesichtspunkt wohl kaum übertragen. Es ist nicht recht einzusehen und es lassen sich keine Tatsachen dafür beibringen, dass etwa auch in der Haut Lymphbahnen mechanisch geöffnet würden.

Wenn ich aber dem Vorgang bei der Genese des Schleimhautkrebses eine Bedeutung nicht absprechen möchte, im Gegenteil durch den Vergleich mit dem Gallertkrebs dazu geführt werde, den Schleimübertritt schon im Beginn für wichtig zu halten, so darf aber nicht vergessen werden, dass das Einwachsen des Epithels in die Spalten doch noch kein Karzinom bedeutet. Denn auf normalen Wandungen der Lymphbahnen würde sich das Epithel normal anordnen. Es ist also auch hier erforderlich, dass die umgebende Bindesubstanz Veränderungen zeigt, die sie in der besprochenen Weise ungeeignet macht, dem Epithel als funktionelle Basis zu dienen.

Was nun für die Genese der Portio, der Haut- und der Schleim-

haut-Karzinome gilt, müsste natürlich auch — mit Ausnahme selbstverständlich der Schleimresorption — auf die anderen Krebse, vor allem die der drüsigen Organe, übertragen werden können. Leider war es bisher nicht möglich Anfangsstadien zu untersuchen.

Ich nehme aber z. B. an, dass aus den S. 72 erwähnten Epithelanomalien der Mamma das Karzinom hervorgeht, wenn eine von aussen oder durch Sekretionsprodukte angeregte zellige Umwandlung der Bindesubstanz eintritt, die Sprossung des nicht mehr regelrecht eingeschalteten Epithels auslöst, aber dessen Wurzeln keine brauchbare funktionelle Basis bietet.

Die einheitlichen Gesichtspunkte, die von mir für die beschriebenen Karzinome vorgetragen wurden, müssen natürlich auch als gültig angesehen werden für die Krebse, die sich aus abgesprengten und völlig isolierten Epithelien entwickeln (s. o. S. 72). Ich habe schon früher betont, dass auch an den Epithelinseln eine zellige Umwandlung des Bindegewebes Platz greifen und so wachstumsauslösend wirken muss. Das Epithel für sich allein kann ja zwar auch in Wucherung geraten, etwa auf dem Boden einer Hyperämie, aber es wird dann doch nur an Masse zunehmen, oder etwa eine Epithelzyste, nicht aber ein Karzinom bilden. Da es aber ja nicht in den Organismus angefügt, also relativ selbständig ist, so wird ein Tiefenwachstum (im Sinne der Oberflächenkrebse gesprochen) durch zellreiche Bindesubstanz leicht ausgelöst werden. Die weiteren Entwicklungsvorgänge sind dann dieselben wie bei den anderen beginnenden und sich ausbreitenden Karzinomen. Die Umgestaltung der Bindesubstanz aber kann wie an der Haut von äusseren Einflüssen abgeleitet oder von einer Resorption schädlicher Stoffwechselprodukte aus dem Epithelkomplex abhängig gemacht werden. Diese Aufsaugung entzündungserregender Substanzen muss ja aus den allseitig eingeschlossenen Gebilden, zumal auch aus den drüsigen Komplexen der Darmwand (Marckwald, Tauberg S. 73) leichter erfolgen als aus dem Oberflächenepithel.

Man könnte bei diesen Überlegungen vielleicht einwenden, dass man doch häufig die Entstehung eines Krebses aus dem Epithel von Dermoidzysten u. dergl. erwarten sollte, das doch auch abgesprengt ist und Stoffwechselprodukte liefern kann. Hier ist aber vielleicht der Umstand massgebend, dass die schädlichen Stoffe in die Cystenöhle gelangen und aus ihr nicht ohne weiteres resorbiert werden. Übrigens kennen wir ja Karzinome an Dermoidzysten, Epithelzysten, branchiogenen Epithelkörpern. Nur sind sie nicht gerade häufig.

Die bisher erörterten Gesichtspunkte, die vor allem darauf hin-

aus wollen, dass die in das zellige Bindegewebe eingedrungenen Epithelien keinen funktionellen Zusammenhang gewinnen, sondern allmählich ausgeschaltet werden, bedürfen nun noch einer Ergänzung. Während die Epithelien in dem Bindegewebe selbständig wachsen, gewinnen sie nach und nach eine Anpassung an die neuen, ihnen von Hause aus ungewohnten Lebensbedingungen. Das habe ich von jeher nachdrücklich betont. An die neue Art der Ernährung müssen sich die Zellen zunächst gewöhnen. Indem sie es tun, vermögen sie immer besser zu existieren, immer rascher sich zu teilen, immer lebhafter zu wuchern. So erlangen sie im Verlaufe eines längeren Zeitraums — denn die Karzinomgenese erstreckt sich über Monate und Jahre — die überraschende Proliferationsfähigkeit, die uns in den fertigen Krebsen entgegentritt. Traumatisch in das Bindegewebe verlagert oder durch einen zu schnellen entzündlichen Vorgang abgesprengt würden sie zugrunde gehen, bei der allmählichen Ausschaltung bleiben sie existenzfähig und wachsen immer rascher. Sie passen sich sogar soweit an, dass sie unter den in den grösseren Tumoren ungünstigen Verhältnissen eine Zeitlang leben und dass sie nun selbst traumatisch, d. h. experimentell abgelöst und mit Erfolg transplantiert werden können.

Die Ausschaltung wird also durch die Anpassung ergänzt und erst dadurch voll wirkungsfähig.

Wir fassen nunmehr die Ergebnisse dieses Abschnittes zusammen.

Das Vorstadium des Karzinoms, mag es nun aus entwicklungsgeschichtlichen Störungen hervorgegangen oder auf der Basis einer länger dauernden umschriebenen Entzündung entstanden sein, enthält die Bedingungen der Karzinomgenese. Das krebssige Tiefenwachstum des Epithels wird nach Analogie mit der embryonalen Drüsenbildung und mit gewöhnlichen chronischen Entzündungen durch die zellige Beschaffenheit des Bindegewebes ausgelöst. Aber die Epithelsprossen, die als Auswüchse eines relativ selbständigen Epithels mehr oder weniger unabhängig von dem übrigen Körper sind, erreichen keinen Abschluss ihres Wachstums, weil das neugebildete selbst ebenfalls nicht typisch eingefügte Bindegewebe mit ihnen keine funktionelle Verbindung eingeht. Sie erzeugen daher keine regelmässigen Drüsen, keine Haarbälge, sondern wachsen dauernd weiter, wie es ihnen beliebt, unabhängig

von dem umgebenden Gewebe oder doch nur in ihrer Ernährung von ihm abhängig. Fördernd aber und das schnelle Wachstum der fertigen Krebse erst voll erklärend kommt hierzu eine Anpassung der Epithelien an die neuen Existenzbedingungen. Unabhängiges selbständiges d. h. parasitäres Wachstum des angepassten Epithels ist das Charakteristikum des Karzinoms.

6. Gibt es eine primäre biologische Änderung des Epithels?

In meiner Abhandlung „Die Entstehung des Karzinoms“ (II. Aufl. 1906) habe ich die Auffassung, dass die Karzinome auf Grund einer primären Epithelveränderung entstanden, eingehend besprochen und zurückgewiesen. Ich verweise auf die dort gemachten Ausführungen, die ich für durchaus zwingend halte. Es kann keine biologischen Änderungen des Epithels geben, die es befähigten, von sich aus die normalen Grenzen zu überschreiten und im Sinne des Karzinoms in das Bindegewebe hineinzuwachsen.

Das lässt sich noch weiter bekräftigen unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Anfangstadien.

In den meisten Fällen sieht man an dem sprossenden Epithel nichts, was auf eine biologische Umgestaltung hindeuten könnte.

Zuweilen aber verhalten die Epithelien sich anders als sie es unter normalen Verhältnissen tun würden. Das ist besonders der Fall bei den Schleimhautpolypen. In ihnen weicht das Epithel von dem normaler Schleimhäute ab. Aber das bedeutet nichts anders als eine mangelnde Differenzierung, also einen Zustand, der zwar, wie ich immer betont habe, geeignet ist das Wachstum der Zellen leichter zustande kommen zu lassen, der aber nichts mit einer prinzipiellen biologischen Umwandlung zu tun hat. Wenn nach meiner Darstellung die wurzelförmige Wucherung des Epithels durch die zellige Beschaffenheit des Bindegewebes ausgelöst sind, so geraten die Zellen am leichtesten in Proliferation, die nicht differenziert und deshalb durch ihre Funktion nicht in Anspruch genommen sind. Damit hängt es zusammen, dass Karzinome im allgemeinen, wie ich mehrfach auseinandergesetzt habe, nicht aus voll ausgebildeten, sondern aus indifferenten Elementen, also z. B. nicht aus dem sezernierenden Drüsenepithel, sondern aus dem der Ausführungsgänge oder auch aus embryonal abgesprengtem und deshalb nicht differenzierten Epithel

hervorgehen. Aber ohne die auslösende Wirkung des Bindegewebes würden diese Epithelien niemals krebsig wachsen.

Ausser bei unvollkommener Differenzierung zeigen zuweilen auch die aus der Epidermis herauswachsenden Zellen ein anderes Aussehen als die benachbarten. Ich erinnere an Präparat g (Fig. 56 f.) und an die Mitteilungen Borrmanns, der an dem eben aus der Epidermis heraussprossenden Epithel ebenfalls ein anderes Verhalten feststellte. Aber auch diese Befunde beweisen nichts für eine tiefere biologische Modifikation. Sie bedeuten nichts anderes als die Veränderungen, die das Epithel bei der Regeneration zeigt. Die sich vermehrenden Epithelien werden grösser, ihr Protoplasma heller.

Nun könnte man vielleicht einwenden, man brauche die Änderung ja nicht zu sehen, sie sei deshalb doch vorhanden. Aber mit solchen Behauptungen gewinnt man nichts. Wenn man die biologische Umgestaltung nur theoretisch konstruiert, nicht durch histologische Befunde zu stützen vermag, kann man auf Zustimmung um so weniger rechnen, als sich Entscheidendes dagegen sagen lässt. Ich habe das an genannter Stelle gezeigt. Hier möchte ich nur noch auf einen aus den Anfangstadien sich ergebenden Umstand hinweisen.

Bei der Genese des Karzinoms wächst das Epithel sprossenförmig, drüsenähnlich in die Tiefe. Es ahmt also normale entwicklungsgeschichtliche Vorgänge nach. Würde es das auch tun, wenn es eine durchgreifende biologische Änderung erfahren hätte, wenn es also etwas ganz anderes geworden wäre als es vorher war? Das ist nicht anzunehmen. Die Umgestaltung müsste ja doch in der Epidermis des ganzen Gebietes vorausgesetzt werden, die Epithelien müssten also überall wuchern, ihre Gesamtmasse müsste zunehmen und sich als Ganzes gegen das Bindegewebe verschieben, nicht aber einzelne Zapfen und Wurzeln bilden. Man müsste sich denn etwa vorstellen wollen, dass die biologische Umwandlung nur gerade jedesmal an den wenigen Zellen vor sich gegangen sei, die zur Sprossbildung fortschreiten.

Wenn man aber diese ad hoc erfundene Annahme nicht macht, vielmehr an der Umwandlung des Epithels im ganzen Entstehungsgebiet festhält und nun trotzdem sieht, dass einzelne Epithelwurzeln gebildet werden, so muss man notwendig schliessen, dass die biologische Änderung unmöglich die Veranlassung zur Tiefenwucherung sein kann. Es müssen also besondere Bedingungen vorausgesetzt werden und diese sind nur in der Beschaffenheit des Bindegewebes zu suchen, durch die das Wachstum ausgelöst wird. Damit wird man also auch bei Voraussetzung der primären Änderung auf meine

Überlegungen herauskommen und unter diesen Umständen vielleicht einsehen, dass die Annahme der biologischen Metamorphose unnötig ist.

Dass man zu ihr gelangte, hatte nun aber seinen hauptsächlichsten Grund in dem Aussehen der Epithelien in den fertigen Karzinomen. Hätte man Anfangsstadien, untersucht, so wäre man auf den Gedanken vermutlich gar nicht gekommen. Aber ausser von mir und Borrmann sind bisher überhaupt noch kaum beginnende Karzinome untersucht worden. Man hat sich mit kleinen Karzinomen begnügt. Und trotzdem hat man nicht das geringste Bedenken getragen, Theorien über die Genese des Krebses aufzustellen. Und vielfach haben es gerade diejenigen getan, die am wenigsten von den histogenetischen Verhältnissen kennen. Daher die vielen überflüssigen spekulativen Betrachtungen, zumal über primäre Epitheländerungen.

Die Verhältnisse des fertigen Karzinoms beweisen nicht das geringste für seine Entstehung. Denn dass die Epithelien in der späteren Stadien, wenn sie sich unter Bedingungen befinden, die von den früheren fundamental abweichen und wenn sie sich rapide vermehren, ohne meist genügend ernährt zu sein, anders aussehen, ist so selbstverständlich, dass man sich wundern müsste, wenn es anders wäre. Aber diese Änderungen sind sekundärer Natur, sie waren im Beginne nicht vorhanden. Sie können also zum Verständnis der Genese gar nichts beitragen.

Sie haben aber für die Biologie des Krebses nicht geringe Bedeutung. Denn die Änderungen im Verhalten der Epithelien bedeuten eine Anpassung an die neuen Verhältnisse (S. 93), unter denen sie lebhafter proliferieren, als sie es tun würden, wenn sie die Beschaffenheit der normalen Epidermiszellen beibehalten hätten. Sie können nun in allen Organen wachsen, wenn sie dorthin verschleppt werden und sie können jetzt auch mit Erfolg auf andere Individuen transplantiert werden.

So bereiten die in diesem Abschnitt unter Hinweis auf meine früheren Mitteilungen (Entstehung des Karzinoms und Beiträge etc.) vorgebrachten Überlegungen dem Verständnis keine Schwierigkeiten. Sie rechnen mit der den Zellen zukommenden normalen Wachstumsfähigkeit, den unter ungünstigen Bedingungen d. h. in den unzureichend ernährten Tumoren eintretenden sekundären, regressiven Veränderungen und der allen lebenden Gebilden bis zu einem gewissen Grade eigentümlichen Anpassung. Sie vermeiden alle Spekulationen über unverständliche biologische Umwandlungen,

die doch nichts weiter leisten sollen als den Zellen der Tumoren eine Wachstumsenergie zu verleihen, die in den normalen Elementen nicht in gleichem Masse vorhanden ist. Aber das leistet die hier vorgetragene Auffassung auch. Es handelt sich ja dort nur darum, dass die Geschwulstzellen stärker wachsen, als die normalen, es ist aber nicht nötig, dass sie stärker proliferierten, als sie es vorher auch zu tun vermochten. Nun sind aber die ausgeschalteten ohne weiteres den anderen überlegen, denn sie sind nicht mehr eingeordnet und dadurch nicht mehr an die wachstumshemmende Einfügung in die anderen Gewebe gebunden. Sie können tun, was sie wollen und das um so mehr, als sie nicht in gleichem Masse differenziert sind wie die normalen Elemente. Wir wissen ja, dass die indifferenten Zellen, z. B. die Epithelien der Drüsenausführungsgänge, viel lebhafter wachsen, falls ihnen die Bedingungen dazu geboten werden, als die differenzierten, wie z. B. die funktionierenden Drüsenepithelien. Ich wundere mich immer wieder, dass man diese Tatsachen für die Karzinomgenese zu verwerten Bedenken trägt und statt dessen biologische Zelländerungen annimmt, für die es keine Grundlagen gibt.

Wir rekapitulieren also die Erörterungen dieses Abschnittes dahin, dass es primäre biologische Änderungen des Epithels nicht gibt.

Im nächsten Abschnitt sollen noch einige Ergänzungen dazu geliefert werden.

7. Die Chemie des Karzinoms.

Die von vielen Seiten vorgenommenen Untersuchungen über den Chemismus des Krebses haben ergeben, dass der Stoffwechsel sich von dem anderer schweren Erkrankungen wesentlich unterscheidet. Blumenthal¹⁾ hat diese Ergebnisse jüngst zusammenhängend besprochen. Er meint, dass sie auf eine chemische Abartung der Krebszellen hindeuten, die sich dokumentiert ausser durch das Entstehen neuer Eiweisskörper durch den Mehrgehalt an Albuminen, durch das Vorhandensein eines heterolytischen Fermentes, durch verschiedenes Verhalten gegenüber den Verdauungsfermenten. Selbstverständlich denkt man sich nun, dass diese chemische Abartung bei der Karzinomgenese das primäre sei, dass sie zur Bildung des Tumors führe. Aber da hapert's. Wo ist denn auch nur der Schatten eines Anhaltes dafür gegeben, dass die chemische Umwandlung schon im Beginn des Karzinoms vorhanden war? Ja, wenn das Wachstum

¹⁾ Ergebnisse der experimentellen Pathologie und Therapie. Bd. I. 1. Abteil.

des Krebses in den späteren Stadien nicht unter ganz anderen Bedingungen geschähe als im Anfang, wenn seine Struktur im ganzen und die Beschaffenheit der einzelnen Zellen noch genau so wäre wie im Beginn, dann könnte man denken, dass die Zellen auch im ersten Beginn mit den Stoffwechselveränderungen behaftet gewesen sein könnten, obgleich dies auch dann noch erst nachzuweisen wäre. Aber so verhält es sich doch nicht. Die äusseren Umstände, unter denen die Epithelien zu wachsen gezwungen sind, ändern sich mit der Ausbreitung des Tumors mehr und mehr, sie werden immer ungünstiger.

Die Epithelien erfahren zunächst einmal eine fortschreitende Zunahme der Entdifferenzierung, soweit diese schon im Beginn des Tiefenwachstums vorhanden war, eine Rückbildung, einen Rückschlag, wie ich es genannt habe. Das muss ihren Chemismus ändern. Die Ernährung lässt ferner im Innern grösserer Knoten allmählich nach, es tritt Degeneration und Nekrose ein. Die Epithelien quellen auf, degenerieren fettig, zerfallen, ganze Abschnitte gehen zugrunde, werden nekrotisch, erweichen, werden aufgelöst oder breiig umgewandelt. Dazu kommt bei allen an freie Flächen anstossenden Karzinomen, und das sind weitaus die meisten, ein geschwüriger Zerfall, der mit Ansiedelung von mancherlei Bakterien einhergeht und auch dadurch wieder die Zellen schädigt. Nicht selten tritt eine Verjauchung ein. Dazu kommt dann nun noch die Stoffwechselstörung des von dem Krebs ergriffenen und mehr oder weniger zerstörten Organes und die Schädigung und Umgestaltung der Nahrungsaufnahme bei Karzinomen des Verdauungstraktus.

Nehmen wir das alles zusammen, so ist es selbstverständlich, dass der Stoffwechsel bei Krebskranken von dem aller anderen Vorgänge von Grund aus verschieden sein muss. Das könnte man schon a priori mit aller Bestimmtheit behaupten, dazu bedürfte es keine chemischen Untersuchungen. Aber deren Wert soll damit natürlich nicht in Frage gestellt werden. Es ist unter allen Umständen von Interesse und Wichtigkeit zu wissen, welche Änderungen des Chemismus eintreten. Aber wie diese Abweichungen sich auch herausstellen mögen, sie lassen sich zweifellos als sekundäre auffassen, als hervorgerufen durch die geänderten und immer ungünstiger werdenden Bedingungen, unter denen der Tumor wächst. Es würde also durchaus falsch, zum mindesten unberechtigt und voreilig sein, zu schliessen, dass die Abartung des Chemismus der Karzinome primär und die Grundlage der Krebsgenese sei. Dieser Auffassung nähert sich auch Blumenthal ohne

es zu wollen, indem er schreibt: „Diese Abartung der Epithelzelle geht nicht mit einem Mal vor sich, je mehr sich der Chemismus der zur Krebszelle gewordenen Epithelzelle verändert hat, desto maligner ist die Krebszelle.“ Das soll doch heissen, dass die Abartung des Stoffwechsels sich mit der Ausbreitung der Geschwulst verstärkt. Aber wie stark war sie denn im Anfang? Wenn sie um so mehr zunimmt, je älter das Karzinom ist, so liegt es doch viel näher anzunehmen, dass sie überhaupt erst in ihm, in dem fertigen Tumor entstand, als dass sie schon vor seiner Entwicklung in dem noch nicht in die Tiefe gewachsenen Epithel vorhanden war. Jedenfalls müsste sie hier zunächst nachgewiesen werden, ehe man irgend welche Schlüsse ziehen könnte. So lange es nicht geschehen ist, muss man sagen, dass nicht die geringste Berechtigung vorliegt, ja dass es ganz willkürlich ist, die Abartung des Chemismus für die Entstehung des Krebses verantwortlich zu machen.

Die Chemie kann gewiss vieles eruieren, sie wird noch vieles leisten, aber beim Karzinom sowohl wie in anderen Fällen spricht sie doch nicht das entscheidende Wort. Sie macht uns immer nur bekannt mit den durch Stoffwechselvorgänge im weitesten Sinne geschaffenen Produkten, während sie über das Zustandekommen dieser Stoffe, über die Vorgänge im Gewebe, über die Zellen, die dabei tätig sind, wenig und oft nichts aussagt. Da ist die von manchen Chemikern etwas zurückgesetzte Histologie weit überlegen.

Aus den von mir beigebrachten histogenetischen Tatsachen ergibt sich jedenfalls nichts, was auf eine chemische Abartung der in das Bindegewebe vordringenden Epithelien hindeutet.

Was sollte das wohl auch für eine Abartung sein, die mit einem lebhafteren „malignen“ Wachstum der Epithelzelle verbunden wäre? Ist es überhaupt denkbar, dass abgeartete Zellen eine grössere Wachstumsenergie besitzen als normale? Ich sage nein. Wie ich es schon oft gegenüber den Anschauungen, die auf primäre biologische Änderungen hinaus wollen (s. vor. Abschnitt), ausgesprochen, will ich hier wiederholen, dass alle Zellen selbstverständlich ihre beste Wachstumskraft im normalen Zustand besitzen. Jede äussere Einwirkung, die eine Änderung im Verhalten der Zelle hervorruft, muss ihre Lebensenergie herabsetzen, wir können uns keine denken, die ihre vitale Energie in dem Sinne erhöhte, dass sie über die in normalen Zellen vorhandene hinausginge. Und nur das ist zuzugeben, dass äussere Einflüsse, die eine differenzierte Zelle auf einen indifferenten Zustand zurückversetzen, damit ihre Wachstumsfähigkeit besser zum Ausdruck kommen lässt. Aber da

handelt es sich eben nicht um etwas prinzipiell Neues, sondern nur um das Eintreten derjenigen Wucherungsenergie, die allen nicht differenzierten Zellen gegenüber den funktionell vollwertigen zukommt.

Also auch diese Überlegungen sprechen gegen die primäre Abartung des Chemisums derjenigen Epithelien, aus denen das Karzinom hervorgeht.

8. Bemerkungen zur Prophylaxe und Therapie.

Es ist neuerdings mehrere Male hervorgehoben worden, dass die Anschauungen, die das Karzinom auf Grund entwicklungsgeschichtlicher Anlagen entstehen lassen, fatalistischer Natur seien. Und man hat darin eine Veranlassung mehr gesehen, andere Theorien zu bevorzugen, die das Karzinom auf von aussen gegebene Bedingungen zurückführen und damit die Möglichkeit gewähren sollten, nach Art des Vorgehens bei den Infektionskrankheiten prophylaktische Massregeln zu ergreifen.

Nun ist allerdings in jenen ersten Anschauungen ein gewisser Fatalismus gegeben. Hat wirklich das Karzinom immer oder in den meisten Fällen entwicklungsgeschichtliche Vorstadien, so ist ein Hervorgehen aus ihnen gewiss zu fürchten und häufig nicht zu verhindern. Nun betonten wir aber schon, dass ein die Karzinomgenese auslösendes Wachstum der Vorstadien, insbesondere des Bindegewebes, unter dem Einfluss im eigentlichen Sinne von aussen kommender oder auch in Stoffwechselprodukten des verdickten und mit sich zersetzenden Hornmassen bedeckten Epithels gegebener Schädlichkeiten zustande kommen kann. Das heisst mit anderen Worten, dass bei dem Ausbleiben dieser Einwirkungen die Anlage eben nicht in Wucherung geraten muss und dann dauernd latent bleibt. Vermeiden wir demnach diese Schädlichkeiten, z. B. indem wir die Gesichtshaut pflegen oder die nachteiligen Einflüsse, die für die Genese der Lippenkarzinome, anderer Hautkrebse und der Zungenkarzinome in Betracht kommen, z. B. das übermässige Rauchen, den konzentrierteren Alkohol ausschalten, so treiben wir wirksame Prophylaxe. In sehr vielen Fällen freilich, bei Karzinomen der tiefer liegenden Organe, werden wir auf diese Weise nicht zum Ziele kommen.

Aber in dem so in nicht geringem Umfange berechtigten Fatalismus kann selbstverständlich kein Einwand gegen meine Anschauungen gefunden werden. Zahlreichen anderen, den meisten vererbten Krankheiten stehen wir ebenso fatalistisch gegenüber. Da bleibt uns denn

nichts anderes übrig, als die Therapie des einmal gebildeten Karzinoms. Sie wird im Laufe der Zeit erreicht werden. Sei es nun, dass man, wie durch das Atoxyl die Trypanosomen, so bei dem Krebs durch noch aufzufindende chemische Stoffe die parasitären Epithelien tötet, sei es dass auf serumtherapeutischem Wege im karzinombefallenen Körper Anti-Stoffe erzeugt werden, die geeignet sind, die Epithelien zu vernichten. In einem Aufsatz¹⁾ „zu Kenntnis des Karzinoms“ habe ich auf einige Gesichtspunkte hingewiesen, die hier in Betracht kommen können und insbesondere betont, dass die Therapie auch insofern eine spezifische sein muss, als die Anti-stoffe den einzelnen Karzinomarten entsprechen müssen. Gegen die Plattenepithelkrebsse wird man nur durch Verwertung eben dieser Karzinomart immunisieren können. Und so bei allen anderen Formen. Bei diesem Vorgehen wird es vielleicht nicht einmal nötig sein, die von einem Karzinom stammenden Epithelien zu benutzen. Es wäre denkbar, dass man auch mit normalem Plattenepithel gegen einen Plattenepithelkrebs Erfolg haben könnte. Doch liesse sich dagegen geltend machen, dass wegen der Änderung des Stoffwechsels in den Karzinomen gerade dessen Produkte von Bedeutung wären (s. vorigen Abschnitt). Und die Benutzung normalen Epithels würde ja auch wohl daran scheitern, dass es nicht in ausreichenden Mengen zur Verfügung steht. Immerhin könnte man z. B. an die Verwertung des Inhaltes von Dermoidzysten denken.

9. Zusammenfassung.

Das Karzinom entsteht durch Wachstum der dem Individuum angehörenden Epithelzellen (S. 66).

Die Untersuchung der Karzinomgenese hat die Aufgabe festzustellen wie das Epithel dazu gelangt, karzinomatös zu wuchern und die im fertigen Krebs vorhandene Unabhängigkeit vom übrigen Körper, sein parasitäres Verhalten zu gewinnen.

Die Grundlage dieser Erscheinungen ist nicht in einer primären biologischen Änderung der Epithelien gegeben (S. 94).

Die Erklärung kann nur abgeleitet werden aus histogenetischen Studien der ersten Anfangstadien der Karzinome.

Über diese Anfangstadien habe ich oben ein reiches Material beigebracht, das grösstenteils neue Fälle umfasst, aber auch andere bereits früher von mir verwertete noch einmal in ausführlicherer

¹⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1906 Nr. 42.

Darstellung verwertet. Ich gebe mich der Hoffnung hin, dass die Theoretiker der Karzinomgenese von jetzt an mehr als es bisher geschehen ist, auf diese Anfangstadien Rücksicht nehmen. Ohne sie kann niemand zu brauchbaren Anschauungen gelangen.

Der eigentlichen Karzinomentwicklung geht die Bildung eines Vorstadiums voraus, in dem es sich um eine mehr oder weniger vielgestaltige Epithelzunahme auf der einen Seite und um eine zellige Umwandlung des Bindegewebes oder die Erzeugung einer unter das Epithel eingeschobenen Granulationsschicht auf der anderen Seite handelt (S. 69).

Dieses Vorstadium entsteht vielleicht in den meisten Fällen auf Grund einer umschriebenen entwicklungsgeschichtlichen Störung (S. 74), in anderen Fällen aus umschriebenen Entzündungen (S. 78). Doch bilden diese nur dann die Grundlage der Karzinomgenese, wenn durch sie, wohl am ersten bei chronischem Verlauf, ein Granulationsgewebe erzeugt wird, das eine neue Lage unterhalb des Epithels bildet, ihm dadurch seine normale Basis entzieht und es so mehr oder weniger aus dem Körperverbande ausschaltet.

In dem Vorstadium sind Epithel und Bindegewebe nicht mehr in physiologischem gegenseitigen Zusammenhange, sie sind ausserdem auch nicht mehr typisch in den übrigen Organismus eingefügt (S. 86 ff.).

Die zellige Beschaffenheit des Bindegewebes ist in den Vorstadien, wenn diese durch von aussen kommende entzündungerregende Einwirkungen veranlasst werden, ohne weiteres gegeben. In den entwicklungsgeschichtlichen Vorstadien wird sie wohl teils durch äussere, teils durch innere, d. h. in ihnen liegende Einflüsse veranlasst. Letztere sind zu suchen in den aus dem Epithel resorbierten Stoffwechselprodukten (S. 79).

In dem Vorstadium kommt das Karzinom dadurch zustande, dass das Epithel in das Bindegewebe, dessen zelliger Zustand wie bei der normalen Drüsenbildung und bei Entzündungen auslösend wirkt, Sprossen treibt (S. 83).

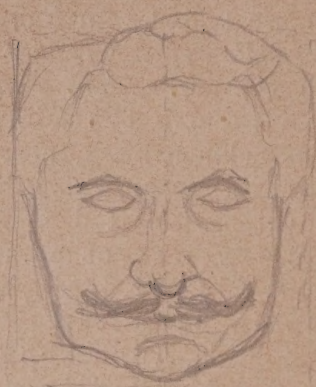
Diese Sprossen entwickeln sich aus einem nicht mehr typisch eingefügten Epithel. Sie sind daher schon von vorneherein bis zu einem gewiss Grade vom Körper unabhängig. Mit dem nicht normalen und ebenfalls nicht mehr regelrecht eingeordneten Bindegewebe gewinnen sie ferner keinen funktionellen Zusammenhang. Daher finden sie keine Grenze

ihres Wachstums. In der Norm und bei den gewöhnlichen Entzündungen dagegen bilden sie typische Strukturen, weil sie sich mit der Stützsubstanz zu physiologischen Gebilden (Drüsen, Haarbälgen) vereinigen. Das tun sie auch dann, wenn sie bei Entzündungen über die normalen Grenzen hinaus in andere Gebilde vordringen, aber immer noch funktionell brauchbare Binde substanz vorfinden. Bei dem Karzinom dagegen gewinnt das Epithel nicht die typische Vereinigung mit dem Bindegewebe, es wuchert daher dauernd weiter, es emanzipiert sich mehr und mehr von dem übrigen Körper, wächst durchaus unabhängig, selbständig, parasitär.

Dazu kommt dann aber noch die Anpassung (S. 93), die das Epithel während seines Wachstums im Bindegewebe an die neuen Existenzbedingungen gewinnt. Es vermag allmählich unter den ungewohnten Verhältnissen nicht nur zu wachsen, sondern sogar lebhaft zu wuchern. So erlangt es mit der in längerem Zeitraum vor sich gehenden Ausschaltung auch die dem fertigen Tumor zukommende lebhafteste Proliferations- und Transplantationsfähigkeit. Da es ausserdem bei seinem Wachstum unter den geänderten Bedingungen entdifferenziert wird, also sekundär eine Änderung seiner biologischen Beschaffenheit erfährt, so ist es einerseits auch deshalb lebhafter zu proliferieren fähig, andererseits nicht mehr geeignet, mit dem Bindegewebe wie an seinem ursprünglichen Standort typische Formationen zu bilden. An die neuen Verhältnisse angepasst und weniger differenziert ist es von dem Boden, durch den es ernährt wird unabhängig und wächst dauernd.

Nicht das Tiefenwachstum des Epithels an sich charakterisiert das Karzinom, sondern die durch Ausbleiben der physiologischen Vereinigung mit dem Bindegewebe herbeigeführte Ausschaltung aus dem physiologischen Verbande und die damit zugleich vor sich gehende fortschreitende Entdifferenzierung und Anpassung an die neuen Existenzbedingungen.





Hugo Ribbert:

Nephritis und Albuminurie. 1881. Mit einer Tafel. Mk. 2.80

Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper.
1887. Mit einer Tafel. Mk. 3.—

Die pathologische Anatomie und die Heilung der durch den Staphylococcus pyogenes aureus hervorgerufenen Erkrankungen. 1891. Mit einer Doppeltafel. Mk. 3.—

Das pathologische Wachstum der Gewebe bei der Hypertrophie, Regeneration, Entzündung und Geschwulstbildung. 1896. Mit 5 Figuren im Text. Mk. 2.80

Die Lehren vom Wesen der Krankheiten in ihrer geschichtlichen Entwicklung. 1899.

- I. Die Bedeutung der politischen und kulturellen Verhältnisse, der Naturwissenschaft, der Religion und der Philosophie für die Entwicklung der Lehre von den Krankheiten.
 - II. Die Bedeutung der Anatomie und Physiologie.
 - III. Die Humoralpathologie.
 - IV. Die Solidarpathologie, die iatrophysischen Lehren, die Neuro-pathologie.
 - V. Der Dynamismus, der Animismus, der Vitalismus.
 - VI. Die Krankheitsätiologie, die Ontologie.
 - VII. Virchow und die Cellularpathologie.
- Preis Mk. 6.—

Lehrbuch der pathologischen Histologie für Studierende und Ärzte. Zweite neu bearbeitete und vermehrte Auflage. 1901. Mit 541 Abbildungen im Text und 6 Tafeln in Farbendruck.

Die grosse, von keinem anderen Lehrbuch erreichte Zahl instruktiver, zum Teil in ausgezeichnetem Farbendrucke wiedergegebener Figuren, die kurze, prägnante, alles Notwendige enthaltende Darstellung, die in gleichem Masse die allgemeine und die spezielle pathologische Histologie berücksichtigt, lassen das Buch zur Benutzung beim Unterricht und zum Selbststudium vortrefflich geeignet erscheinen.

Preis Mk. 12.—. Gebunden Mk. 14.—

Verlag von Friedrich Cohen in Bonn

Hugo Ribbert

ABHANDLUNGEN

aus dem Gebiete der allgemeinen Pathologie und
allgemeinen pathologischen Anatomie:

Die Grundlagen der Krankheiten

1904 Mk. —.80

Die Entstehung des Karzinomes

Zweite umgearbeitete und vermehrte Auflage, 1906 Mk. 1.—

Die Bedeutung der Entzündung

1905 Mk. 1.20

„Zweckmässigkeit“ in der Pathologie

1906 Mk. 1.—

Zu beziehen durch alle Buchhandlungen des In- und Auslandes

Druck der Kgl. Universitätsdruckerei von H. Stürtz in Würzburg.